

Travail de la Clinique médicale
de M. le Professeur Louis Rimbaud

La thérapeutique de choc dans les maladies des articulations

A propos de vingt-huit cas
traités par le vaccin antichancrelleux

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier
le 8 Décembre 1936

PAR

HENRI SERRE

Interne des hôpitaux
Lauréat de la Faculté de Médecine
Diplômé d'hygiène
Diplômé d'études pénales
né le 6 février 1911, à Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS
DE LA THÈSE

MM. RIMBAUD, professeur, *président*.
GIRAUD, professeur.
JANBON, agrégé.
BAUMEL, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(PIERRE ROUGE)

1936

**La thérapeutique de choc
dans les
maladies des articulations**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555203_0006

Travail de la Clinique médicale
de M. le Professeur Louis Rimbaud

La thérapeutique de choc dans les maladies des articulations

A propos de vingt-huit cas
traités par le vaccin antichancereux

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier
le 8 Décembre 1936

PAR

HENRI SERRE

Interne des hôpitaux
Lauréat de la Faculté de Médecine
Diplômé d'hygiène
Diplômé d'études pénales
né le 6 février 1911, à Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS
DE LA THÈSE

MM. RIMBAUD, professeur, *président*.
GIRAUD, professeur.
JANBON, agrégé.
BAUMEL, agrégé.

} *Assesseurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(PIERRE ROUGE)

1936

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HÉDON
Chimie biologique et médicale.....	CRISTOL.
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD.
Clinique médicale.....	VIREN, asses
	RIMBAUD.
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU.
	RICHE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, doyen
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge.....	
Clinique de dermatosyphiligraphie	LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MARGAROT
Clinique des maladies des voies urinaires	ETIENNE.
Clinique gynécologique	JEANBRAU.
Clinique ophtalmologique	LAPEYRE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	VILLARD
Matière médicale (ch. de c.)	TERRACOL.
Radiologie (ch. de c.).....	CABANNES.
Anatomie (ch. de c.).....	LAMARQUE.
Histologie (ch. de c.).....	LAUX.
	GRANEL.

Honorariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TÉDENAT, VALLOIS, FORGUE, ESTOR,
BERTIN-SANS et GALAVIELLE.

Chargés de cours complémentaires

Pathologie expérimentale	MM. PAGÈS.
Pathologie externe	AIMES.
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, ag. libre.
Accouchements	COLL DE CARRÉRA.
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale.....	BAUMEL.
Clinique des maladies contagieuses	JANBON.
Stomatologie.....	D ^r WATON.

Agrégés en exercice

Médecine..... MM. BOULET	Chirurgie..... MM. AIMES.
PAGÈS	MOURGUE-MOLINES.
JANBON	GUIBAL.
BAUMEL	ROUX.
VIDAL	COLL DE CARRÉRA
RIMBAUD	CARRÈRE.
	Ophthlalmologie..... DEJEAN.

Examineurs de la thèse

MM. RIMBAUD, prof., président.	MM. JANBON, agrégé.
GIRAUD, professeur.	BAUMEL, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PÈRE

In memoriam.

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS RIMBAUD,

Hommage de ma très vive reconnaissance au maître qui a guidé mes premiers pas dans l'étude de la Clinique, et dont les leçons, d'une lumière si pénétrante, ont si souvent éclairé pour moi les problèmes complexes que pose le malade.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée et pour les conseils précieux qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GASTON GIRAUD,

dont le service restera pour moi une école d'ordre, de méthode et de labeur enthousiaste. Hommage de ma respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL JANBON,

en le remerciant des leçons et des conseils que son inépuisable complaisance et son amicale bienveillance m'ont toujours prodigués.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN BAUMEL,

Qu'il veuille trouver ici un modeste témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude pour la grande bonté dont il a toujours fait preuve à mon égard.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ESTOR,
MONSIEUR LE PROFESSEUR FORGUE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR EUZIÈRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR RIMBAUD,
MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD.

INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIMBAUD,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JANBON,

MONSIEUR LE PROFESSEUR RICHE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOURGUES-MOLINES,

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL DELMAS,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COLL DE CARRERA,

MONSIEUR LE PROFESSEUR EUZIÈRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIDAL,

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIREs,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BAUMEL,
MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL CAZALAS,

MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD.

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOURGUE-MOLINES

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARDONNEAU,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JAYLE.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

INTRODUCTION

Dans l'élaboration de ce travail, deux sortes de matériaux ont été utilisés.

Sur les conseils de M. le Professeur RIMBAUD, nous avons choisi comme agent de choc le dmelcos, qui nous a paru réunir le maximum d'avantages, et nous avons entrepris l'étude de son action et de ses effets thérapeutiques dans une série de syndromes articulaires : seules furent laissées de côté les maladies articulaires spécifiques (ostéo-arthrites tuberculeuses et syphilitiques) et les ostéo-arthropathies nerveuses.

Nous avons étudié d'autre part, aussi complètement que possible, les travaux que de nombreux auteurs, surtout à l'étranger, ont consacré au traitement de ces syndromes par le choc, réalisé au moyen des médications les plus diverses.

Arrivé au terme de ces recherches, cliniques et bibliographiques, nous avons pensé faire œuvre utile en exposant dans un travail d'ensemble des notions jusque-là éparses — chaque auteur se bornant le plus souvent à rapporter les résultats obtenus par lui avec une médication particulière, utilisée dans une variété d'affection articulaire. Cette étude générale permet de délimiter plus exactement la place du dmelcos parmi les agents colloïdoclastiques et de dégager la valeur de la thérapeutique de choc dans les syndromes articulaires.

La multiplicité des médicaments de choc proprement dits, utilisés dans ces syndromes, est grande. La question est au

surplus compliquée par le fait que nombre de thérapeutiques, dont l'emploi se justifie et dont l'action s'explique par un effet de choc, étaient depuis longtemps préconisées en vertu de conceptions tout à fait différentes : on faisait ainsi de la thérapeutique de choc sans le savoir ou sans le vouloir.

Ces notions sont remarquablement illustrées par l'emploi des médications dites spécifiques, que nous avons passées en revue à propos de certaines formes d'arthrites, telles les arthrites gonococciques. Cette étude nous a permis de souligner la contribution qu'apportent ces faits au problème de la spécificité des médications biologiques, sérothérapie et vaccinothérapie.

Une autre question que ce travail envisage est celle des rapports entre choc et pyrétothérapie : leurs relations sont, on le sait, très controversées et l'étude des réactions engendrées par le dmelcos peut, dans ce problème, avoir son intérêt.

Pour essayer de préciser les indications thérapeutiques et de comprendre le mode d'action du choc, il nous a semblé indispensable d'étudier certains facteurs et mécanismes pathogéniques dont l'intervention dans les syndromes articulaires paraît à l'heure actuelle très vraisemblable : il s'agit de l'action du système nerveux végétatif et du rôle de la sensibilisation. Ces notions apportent quelque clarté dans ces syndromes, dont l'étude déjà très complexe, a été singulièrement obscurcie par la trop grande vogue du terme de « rhumatisme ».

Fidèle aux enseignements reçus auprès du professeur RIMBAUD, nous avons, dans ce travail, exclusivement réservé cette dénomination à la maladie de Bouillaud, qui, seule, mérite de conserver le qualificatif de rhumatismale. A côté du rhumatisme articulaire aigu, qui constitue à proprement parler une maladie, existent un grand nombre de syndromes articulaires, c'est-à-dire de groupements anatomo-cliniques relevant des causes les plus diverses. Nous retrouverons cette opposition tout au long de notre étude : nous essayerons de montrer comment les effets et l'action de la thérapeutique de choc confirment cette classification générale et les notions pathogéniques et cliniques qui l'imposent.

Ce travail comprendra cinq parties :

- I. Etude générale du choc et de son emploi en thérapeutique.
- II. Les médications de choc dans les syndromes articulaires.
- III. La dmelcothérapie.
- IV. Mode d'action du dmelcos : le choc pyrétogène.
- V. Modalités et indications générales du choc dans les syndromes articulaires.

PREMIÈRE PARTIE

LE CHOC — SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE

La notion de choc à laquelle se rattache celle d'anaphylaxie, a pris une place considérable en pathologie ; son domaine s'est étendu à la thérapeutique, et toute une série d'affections ont bénéficié de ce traitement nouveau, dont l'originalité, il faut bien le dire, réside, non point tant dans les médications utilisées que dans leur emploi systématique en vue d'obtenir un choc ; on ne peut en effet se dissimuler que souvent on a fait et on fait encore de la thérapeutique de choc sans le vouloir ou sans le savoir. Avant d'aborder l'étude thérapeutique, il est indispensable d'exposer les notions importantes, d'ordre clinique et expérimental, qui ont trait au choc.

I. — RAPPEL HISTORIQUE

Choc traumatique. — L'expression de « shock » a été créée par TRAVERS en 1826, pour désigner d'abord des accidents d'origine traumatique et opératoire. Le mot était d'ailleurs utilisé, sans signification bien précise, pour qualifier les états les plus divers : c'est ainsi que, dans ce groupe, on rangeait côte à côte l'hémor-

ragie cérébrale et le choc traumatique, qui, pour DUPUYTREN, entraînait une véritable « hémorragie nerveuse » réalisant l'écoulement par le nerf contus, du « fluide vital ».

Une conception plus précise du choc traumatique se dégage des travaux de FISCHER qui l'attribue à une paralysie réflexe du centre vaso-moteur bulbaire : dès 1870, il soupçonne donc l'importance du système nerveux végétatif dans le mécanisme du choc.

Choc protéique. — L'expérimentation permet ensuite d'étudier des phénomènes comparables, tout au moins par la brutalité et l'intensité des troubles vaso-moteurs, obtenus par injection intraveineuse de peptone (SCHMIDT MULHEIN, 1880), puis de substances diverses : extraits de tissus, diastases, caséine... (HEIDENHAIN, DELEZENNE).

Choc anaphylactique. — Mais la notion de choc, mal précisée, demeurait peu connue et se limitait à des accidents d'origine mécanique ou à des faits d'expérimentation. La découverte de l'anaphylaxie vint donner un essor nouveau et définitif à cette conception, en même temps qu'elle en étendait considérablement le domaine.

En 1902, RICHET et PORTIER, utilisant l'actino-congestine, poison extrait des tentacules d'actinie, montrent que l'introduction parentérale d'une dose minime, habituellement inoffensive, peut entraîner la mort si elle est précédée d'une injection première, suffisamment ancienne, de ce même poison. De plus, ils notent, fait capital, la différence symptomatique fondamentale qui sépare les accidents de réinjection de ceux qu'on observe après intoxication par l'actino-congestine à dose mortelle.

Ce phénomène paradoxal, qui, en apparence tout au moins, se présentait comme le contraire de l'immunité, reçut le nom d'*anaphylaxie*. Certes, le fait avait été observé dès 1839 par MAGENDIE, et il est probable que d'autres expérimentateurs s'étaient trouvés en présence de phénomènes comparables, mais seuls RICHET et PORTIER surent rapprocher des constatations isolées et en comprendre la valeur.

La découverte fut ultérieurement complétée par l'étude des diverses modalités du phénomène ; parmi les acquisitions ainsi réalisées, une des plus importantes est due à ARTHUS ; il prouve que ces accidents graves, parfois mortels, de réinjection, peuvent se produire avec des substances dépourvues de toute toxicité propre, tel le sérum de cheval.

Ces découvertes suscitèrent une floraison incomparable de travaux, qui eurent pour résultat le passage de l'anaphylaxie, d'abord purement expérimentale, dans le domaine de la clinique. Elle y prospéra si bien que, du fait même de son extension, la notion d'anaphylaxie vit disparaître sa netteté primitive. Ses caractères, d'abord bien tranchés, perdirent de leur rigueur, au fur et à mesure qu'on notait la multiplicité des causes — la diversité des voies d'introduction — le défaut de spécificité — enfin la possibilité d'accidents analogues chez des organismes neufs.

On rechercha alors des critères de l'anaphylaxie : WIDAL décrivit la crise hémoclasique ou colloïdoclasique. Mais très rapidement on dut reconnaître le défaut de spécificité de ces modifications, qui, relevant essentiellement de perturbations du système nerveux végétatif, se retrouvaient dans toutes les variétés de choc. Dès lors, il devenait évident que les phénomènes d'anaphylaxie faisaient partie d'une classe beaucoup plus vaste de faits ; il s'agissait d'une modalité du choc : le choc anaphylactique.

II. — ÉTUDE CLINIQUE

Définition. — Une signification très large doit s'attacher à l'expression de « choc » qui embrasse, suivant la définition donnée par LANGERON, « un groupe de symptômes d'ordre surtout vaso-moteur et viscéral, survenant dans des conditions étiologiques variées, ressortissant à des pathogénies multiples et différentes suivant les cas, mais relevant d'un mécanisme patho-

génique unique, réductible à une brusque perturbation du système nerveux de la vie de nutrition ».

Crise hémoclasique. — Le tableau clinique du choc est loin d'être univoque ; par contre on y trouve toujours un ensemble de modifications vasculo-sanguines, constituant la crise hémoclasique de WIDAL, véritable critère biologique du choc. Les éléments de cette crise sont les suivants :

- hypotension artérielle, surtout maxima ;
- leucopénie, avec inversion de la formule leucocytaire ;
- troubles de la coagulation, généralement augmentée ;
- rutilance du sang veineux ;
- diminution de l'index réfractométrique.

Il est certain que ces perturbations ne présentent nullement dans tous les cas, la même intensité ni la même allure ; pour affirmer qu'elles traduisent un choc, il faut trouver à ces variations, dont les plus importantes sont l'hypotension et la leucopénie, une certaine amplitude et surtout une certaine rapidité d'apparition.

Il convient de noter que ces phénomènes, qui relèvent pour la plupart d'une brusque vaso-dilatation abdominale, ne permettent en aucune façon de préjuger de la pathogénie du choc, dont ils constituent seulement un témoin. TINEL et SANTENOISE ont montré le mécanisme banal de ces troubles humoraux : ils ont pu réaliser une leucopénie périphérique nette par action purement nerveuse ou à la suite d'une vaso-constriction, due au refroidissement produit par un jet de Kélène sur le doigt. Quant à l'inversion de la formule, elle est d'ordre mécanique : elle résulte de la gêne apportée par la vaso-constriction au passage des éléments sanguins les plus volumineux. LUMIÈRE insiste également sur le fait que ces variations relèvent uniquement d'un processus physique, dans lequel les différences de concentration et de vitesse d'écoulement du sang interviennent seules.

Symptomatologie. — Le tableau clinique du choc comporte

presque toujours une variation thermique et des symptômes circulatoires ; souvent on note des troubles digestifs et respiratoires. Les modalités sont très nombreuses ; on peut cependant distinguer quelques types principaux, qu'il est commode d'étudier en deux catégories :

les chocs provoqués, soit par traumatisme, soit dans un but expérimental ou thérapeutique ;

les chocs spontanés, c'est-à-dire apparaissant dans les divers syndromes pathologiques.

A. — LES CHOCs PROVOQUÉS.

1^o *Le choc traumatique* : l'hypothermie, l'hypotension avec tachycardie, le caractère superficiel de la respiration et l'indifférence générale du malade en sont les signes essentiels.

2^o *Le choc anaphylactique* : il se manifeste par l'hypotension brutale avec accélération du pouls — l'hypothermie, plus rarement l'élévation thermique — la diarrhée, parfois sanglante et la dyspnée. Les symptômes sont immédiats et l'évolution rapide, soit vers la mort, soit vers la guérison.

Mais surtout l'anaphylaxie expérimentale est nettement définie par la nécessité d'une injection préparante, d'un intervalle libre et d'une injection déchaînante spécifique.

3^o *Le choc dit anaphylactoïde ou « choc pyrétogène »* : le qualificatif d'anaphylactoïde ne semble guère satisfaisant. On ne saurait d'autre part, pour désigner ces faits, conserver l'expression de choc protéique, car les substances les plus variées, et non point seulement les albuminoïdes, peuvent leur donner naissance.

Si on veut les caractériser par l'allure clinique, il serait préférable, à notre sens, d'utiliser la dénomination de « choc pyrétogène ». En effet, si les symptômes de ce dernier rappellent les signes fondamentaux de l'anaphylaxie, c'est parce qu'il entraîne, comme celle-ci, une brusque perturbation neuro-végétative, ce

que traduit explicitement le terme de choc. L'épithète « anaphylactoïde » n'ajoute rien, et a l'inconvénient de créer une équivoque : or ses conditions de production diffèrent essentiellement de celles du choc anaphylactique.

Au contraire, sans préjuger de ses causes, la dénomination de *choc pyrétogène* aurait l'avantage de mettre en relief sa caractéristique essentielle : le fait qu'il produit une élévation thermique, alors que l'anaphylaxie réalise le plus souvent une hypothermie.

Il est certain que le sens de la variation thermique a une importance secondaire, du point de vue pathogénique : elle relève toujours d'une perturbation, plus ou moins intense, du système nerveux de la vie de nutrition. Légère, cette perturbation neuro-végétative réalise une minime élévation de température ; forte, elle produit une fièvre élevée ; très forte, elle engendre une hypothermie : c'est le cas dans le choc anaphylactique, qui est le plus violent.

Cependant on a reconnu à la fièvre ainsi provoquée une valeur thérapeutique au point qu'on a créé un nouveau mode de traitement : la Pyréthothérapie. Nous verrons ultérieurement comment on peut envisager les rapports du choc et de la pyréthothérapie, et nous essayerons d'élucider la part de la fièvre dans les améliorations observées ; quoi qu'il en soit, l'expression de « choc pyrétogène » nous paraît susceptible de caractériser nettement cette classe de faits.

L'expérimentation, puis la thérapeutique, ont fait connaître les caractères de ces chocs. Ils comportent les mêmes symptômes fondamentaux que le choc anaphylactique, mais moins accusés ; ils se distinguent par la fièvre et par la fréquence des réactions articulaires qu'ils entraînent.

Ils présentent plusieurs variétés que l'on peut réduire à deux grands types : le grand choc et le choc atténué. Ces modalités, que nous décrirons plus loin en détail, relèvent d'une part de la nature du produit injecté, de la dose, et de la voie d'introduction, — d'autre part de la réceptivité du sujet.

Quant aux substances susceptibles de produire un choc pyrétogène,

togène, leur nombre est considérable : nous les passerons longuement en revue, en étudiant leur utilisation dans le traitement des syndromes articulaires. Elles sont essentiellement représentées par les métaux ou métalloïdes colloïdaux, et les protéines banales ou microbiennes.

• Il est intéressant de remarquer qu'en dehors de ces produits, bien connus comme agents de choc, nombre de médicaments usuels acquièrent de plus en plus un pouvoir clastique, dont ils paraissaient jusqu'ici dépourvus. Faut-il voir l'explication de ces faits dans une observation plus attentive et mieux instruite, qui permet de mettre une étiquette sur des troubles jadis ignorés ou négligés ? Il est vraisemblable que d'autres raisons interviennent : la vogue des injections médicamenteuses, en particulier des injections intraveineuses, l'emploi des médications biologiques, l'extension de l'arsenal thérapeutique contribuent, certainement, à perturber les humeurs de l'organisme. En dehors de l'anaphylaxie proprement dite, il en résulte un état de sensibilisation et d'instabilité humorale, qu'une médication anodine peut révéler en produisant un choc.

Un de nos malades fournit un exemple typique à l'appui de ces notions (observation XXIII) : 15 jours après une série d'injections de dmelcos, l'administration d'un lavement d'eau bouillie entraîne, une heure et demi après, des frissons intenses, qui durent une heure ; puis un malaise général, avec tendance lipothymique et tachycardie, si bien qu'on pratique au malade une injection d'huile camphrée ; enfin une sensation de chaleur avec sueurs profuses. La température n'a point été notée, mais le malade, qui avait reçu plusieurs injections de vaccin anti-chancrelleux, comparait absolument les phénomènes éprouvés à ceux qui caractérisaient le choc du dmelcos.

Nous avons observé de même, chez une malade atteinte d'endocardite maligne à forme lente, un choc tout à fait typique, après l'administration d'un lavement.

Récemment GRENIER et PHILIPPE rapportent un cas de choc pyrérogène, après injection d'ouabaïne diluée dans un centimètre cube de sérum de Ringer. La répétition des phénomènes, avec

température à 39° après chaque injection, et la constatation d'une leucopénie rapide confirment l'existence d'un choc. La suppression du sérum de Ringer permit ultérieurement l'injection d'ouabaïne sans incident. A noter qu'avant le premier choc, la malade avait reçu une cinquantaine d'injections d'ouabaïne dans le sérum de Ringer, sans aucune réaction. Ces faits confirment donc l'opinion de KOPACZEWSKI : « Le choc peut être obtenu avec des substances cristalloïdes introduites, chose remarquable, en solution isotonique. » D'ailleurs WIDAL et ses élèves ont vu se produire des chocs chez les malades sensibilisés, avec des solutions isotoniques de NaCl et de bicarbonate de Na.

Par conséquent de multiples agents sont capables d'engendrer des chocs, dans les organismes que la maladie, la thérapeutique ou tout autre influence ont sensibilisés.

Comme l'a écrit Pierre MAURIAC (*Aux confins de la Médecine*, p. 32) : « Toutes les vaccinations imposées (variole, typhoïde), toutes les sérothérapies modifient à coup sûr la moyenne des personnalités biologiques. Et si nous ne pouvons dire quelle en sera l'influence terminale sur la race, nous pouvons du moins affirmer que des spécificités nouvelles, d'origine thérapeutique, viennent modifier la personnalité individuelle et peut-être la biologie humaine. »

4° *Autres variétés de choc* : une classe plus disparate de chocs groupe les variétés qu'engendrent des agents physiques ou chimiques, et les chocs d'origine purement nerveuse. C'est ainsi que le froid et le chaud, les rayons de Roentgen peuvent réaliser des chocs, dont la symptomatologie est surtout humorale. Les poudres inertes et surtout les arsénobenzènes créent des manifestations qui se rattachent à ce groupe de faits. Enfin le rôle des émotions ou des excitations directes de certains nerfs, tel le pneumogastrique, a été prouvé à l'origine de certains chocs.

B. — LES CHOC EN PATHOLOGIE.

Il faut, à côté des chocs provoqués, expérimentaux ou théra-

peutiques, étudier les manifestations de choc, spontané en apparence, survenant au cours de divers syndromes pathologiques.

Ces phénomènes relèvent de conditions étiologiques multiples, mais peuvent se rattacher, du point de vue clinique, aux deux grands groupes de chocs, anaphylactique ou pyrétogène. Leurs manifestations sont cependant extrêmement variables, car elles dépendent de la localisation, le plus souvent conditionnée par l'existence d'une épine irritative.

L'apparition de ces chocs est sous la dépendance d'une hypersensibilité : faut-il invoquer l'anaphylaxie ? A côté de la définition de l'anaphylaxie expérimentale, nettement individualisée par la nécessité d'une effraction et d'une injection préparante d'une part, et par la spécificité d'autre part, il y a place, semble-t-il, pour une conception plus vaste de l'anaphylaxie clinique. On ne peut en effet nier que la sensibilisation puisse se réaliser non seulement par des protéines, mais aussi avec de nombreuses autres substances ; qu'elle soit susceptible de se constituer par de multiples voies ; que, souvent spécifique au début, elle devienne fréquemment polyvalente dans la suite.

Dès lors, on doit élargir le cadre de l'anaphylaxie et la définir : une hypersensibilité acquise. Elle se place ainsi dans la classe beaucoup plus vaste de l'hypersensibilité ou de l'intolérance.

Quant à la notion d'allergie, qui se rattache à ces faits, elle demeure encore mal précisée, parce que définie de manière toute différente suivant les auteurs. Peut-être faut-il réserver ce terme pour désigner « les modifications respectives d'un organisme et d'un germe infectant » (TZANCK). Il s'agirait alors d'un complexe en proportions variables d'hypersensibilité et d'immunité, spécifique, et conditionné par des substances vivantes.

Quoi qu'il en soit, le choc intervient dans deux groupes de maladies :

a) D'une part dans les cas où une sensibilisation, plus ou moins spécifique au début, crée un état d'instabilité humorale, favorable à l'apparition de chocs que provoque l'introduction de l'antigène responsable, puis, à mesure que les accidents se

répètent, de multiples antigènes. Tel est le cas de l'asthme, l'urticaire, la migraine, l'eczéma, la goutte...

De tels accidents se manifestent aussi, à coup sûr, dans certains syndromes articulaires. Par extension, les phénomènes de sensibilisation ont été invoqués dans la pathogénie de multiples affections des jointures : nous exposerons plus loin en détail, cette question, dont l'intérêt est indéniable pour l'étude de la thérapeutique de choc dans ces maladies.

b) D'autre part le choc joue un rôle dans les maladies infectieuses : c'est ainsi que la crise, qui résout de multiples infections, est, à n'en point douter, un phénomène de choc. D'ailleurs le mécanisme intime est comparable à celui qui joue dans le premier groupe de maladies : par exemple dans la pneumonie, la crise résulte d'une hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis de l'antigène pneumococcique répandu dans les humeurs. On sait d'ailleurs que l'Ecole Montpelliéraine a toujours refusé de considérer la pneumonie comme une maladie locale. Il s'agit en réalité d'une septicémie pneumococcique, d'une maladie générale. L'évolution cyclique résulte précisément de la nécessité d'un intervalle pour que la sensibilisation se réalise. A ce moment, du conflit entre l'organisme sensibilisé et l'antigène libéré au niveau du poumon, naissent les symptômes de l'exacerbation précritique. Les recherches de WEIL et TORREY ont d'ailleurs établi l'existence dans le sérum des pneumoniques, de substances anaphylactisantes vis-à-vis d'un autolysat de pneumocoques.

Notons au passage comment les recherches modernes permettent de pénétrer dans le mécanisme intime de faits d'observation très ancienne, un peu négligés au profit de découvertes bactériologiques remarquables, mais trop exclusivement orientées vers le rôle triomphant du *Microbe*.

Un autre cas particulièrement instructif est celui du paludisme : les accès palustres relèvent d'un choc pyrétogène. Il est frappant de constater la similitude entre les accès de la malaria et les chocs dus aux injections intra-veineuses de colloïdes ou de vaccins microbiens. Déjà VAUGHAN pensait que ces accès

relevaient d'une décharge de protéines dans le sang. Effectivement ABRAMI et SENEVET ont montré l'existence d'une crise hémoclasique, survenant une à trois heures avant l'élévation thermique, et se traduisant par une hypotension et une leucopénie très nettes. Le choc est dû à l'introduction brutale des mérozoïtes dans la circulation, par suite de l'éclatement des corps en rosace.

Il est intéressant de noter, à ce propos, l'évolution des idées sur la fièvre. D'abord considérée comme l'apanage des états infectieux, et sous la dépendance du microbe, de plus en plus elle « apparaît non comme la conséquence de toxines microbiennes plus ou moins pyrétogènes, mais comme l'expression d'un conflit d'albumines » (BEZANÇON et WEIL).

On connaît les fièvres aseptiques : fièvres protéiniques, souvent associées à des arthrites. D'autre part VAUGHAN a pu reproduire presque tous les types de fièvres infectieuses au moyen de protéines : il a constaté, fait intéressant, que seules les injections peu abondantes déterminent la fièvre ; au contraire les fortes doses peuvent engendrer l'hypothermie et même la mort.

Ceci confirme ce que nous avançons précédemment : il ne faut voir qu'une différence d'intensité du choc dans le caractère opposé des variations thermiques, que réalisent les chocs anaphylactique ou traumatique d'une part, et le choc protéique de l'autre (choc pyrétogène).

Dans tous les cas, le choc apparaît donc comme un effort libérateur, éliminateur. Si ces manifestations sont extrêmement variables, c'est en raison des modalités de la sensibilisation d'une part, de la voie d'introduction et de la nature du « réactogène » d'autre part. Ce sont exactement les mêmes facteurs qui interviennent, nous l'avons vu, pour les chocs provoqués.

Ces faits ouvrent des horizons nouveaux en pathologie, et viennent, après l'ère pastorienne, souvent trop attachée à la spécificité microbienne, fournir un fondement contrôlable à la vieille notion, d'ailleurs chère à l'Ecole Montpelliéraine, de l'importance du terrain dans l'installation et l'évolution des maladies.

III. — PATHOGÉNIE

a) *Les facteurs pathogéniques* sont variés, et d'ailleurs discutés. Dans le choc anaphylactique ou pyrétogène, la théorie toxique de Ch. RICHET n'a plus guère de défenseurs : ce sont la colloïdoclasie de WIDAL et la floculation de A. LUMIÈRE qui se partagent les faveurs des physiologistes. Quoiqu'il en soit, il s'agit indiscutablement d'un phénomène physique qui retentit sur le système végétatif.

Pour le choc radiothérapique, on peut l'expliquer soit par action directe des rayons, soit par action indirecte, entraînant une désintégration tissulaire, responsable d'un choc protéique.

Quant au choc traumatique, infection, hémorragie, contusion nerveuse et résorption protéique peuvent intervenir dans son apparition.

b) Mais, si les facteurs pathogéniques sont multiples, *le mécanisme pathogénique* demeure identique : tous les chocs agissent par perturbation du système nerveux végétatif.

Comme l'indique A. LUMIÈRE, la crise hémoclasique ne doit pas être considérée comme la cause du choc, mais uniquement comme le témoin de celui-ci ; ses symptômes relèvent en effet d'une vaso-dilatation intense des vaisseaux splanchniques. De même, les signes cliniques du choc, essentiellement vaso-moteurs et viscéraux, sont la traduction de modifications neuro-végétatives.

Le système nerveux de la vie de nutrition intervient donc dans les manifestations du choc ; de plus il conditionne en grande partie l'hypersensibilité responsable de celui-ci. Il s'agit d'un état de réceptivité, qui s'établit généralement en même temps qu'une certaine prépondérance vagotonique. Dans la constitution de cette instabilité neuro-végétative, interviennent de multiples influences, parmi lesquelles s'avèrent prépondérantes celles des glandes endocrines, du foie et des toxi-infections.

Enfin le choc modifie à son tour cet état d'irritabilité, probablement dans le sens sympathicotonique, et rend impossible, temporairement, le retour d'un nouveau choc.

IV. — LA THÉRAPEUTIQUE DE CHOC

Les considérations que nous venons d'exposer justifient l'emploi du choc en thérapeutique : mais, bien avant qu'elles fussent connues, les médecins avaient recours à des médications dont l'efficacité, constatée empiriquement, relevait en réalité d'une action de choc.

On trouve mentionné, dans le livre de Von PIRQUET et SCHICK sur la maladie du sérum, l'emploi d'injections intraveineuses de lait en Angleterre au XVII^e siècle, méthode rapidement discréditée par des accidents d'embolie graisseuse.

Dans le *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Paris*, en 1831, on peut lire un rapport de BALLY sur un traitement préconisé par un médecin italien, MANSIZIO : la « seringature ». Le procédé consiste à adapter une seringue sur une veine, préalablement ouverte comme pour une saignée, puis, après avoir aspiré une certaine quantité de sang, à la repousser dans le torrent circulatoire, ceci à plusieurs reprises pendant cinq à dix minutes. « Il en résulte d'abord un frisson, puis des tiraillements des extrémités, des évacuations par en haut et en bas ». N'est-ce point là le tableau clinique observé au cours des phénomènes de choc ?

Dès 1893, RUMFK utilisait, dans le traitement de la fièvre typhoïde, des cultures tuées de bacilles pyocyaniques en injections sous-cutanées. Plus tard, en 1911, RENAUD traitera par le vaccin antityphoïdique les maladies les plus diverses.

D'autre part, depuis 1906 environ, l'emploi des métaux colloïdaux, même en injections intraveineuses, se répandait dans la lutte contre les infections : on attribuait d'ailleurs les succès observés, à un pouvoir bactéricide de ces métaux.

Le lait, depuis 1914 surtout, est couramment utilisé en Allemagne (« Milktherapie ») dans le traitement des affections les plus diverses. SCHMIDT, en 1915, emploie pour la première fois le terme de protéinothérapie.

D'autre part, on avait remarqué l'amélioration possible de certaines affections, les dermatoses par exemple, au cours d'une maladie fébrile intercurrente ; de même on notait l'existence de fièvres typhoïdes avortées à la suite d'un accès de paludisme. C'est ainsi que naquit la notion de thérapeutique par la fièvre (SAXL, MILLER) — « pyrogenic therapy » — « Fieberbehandlung » — médication leucogène d'AUDAIN. Or la Pyrétothérapie s'apparente à la médication de choc, sans d'ailleurs se confondre avec elle : nous en décrirons les rapports plus loin.

Enfin les recherches expérimentales ont contribué à démontrer l'influence curatrice du choc dans certaines infections : ARLOING, DUFOURT et LANGERON, en 1921, réalisent chez des cobayes infectés par le bacille pyocyanique, un choc sérique ; ils obtiennent non seulement la guérison clinique, mais la destruction des microbes dans le sang. Étendant ces recherches à de multiples infections et utilisant divers types de choc, ils constatent en définitive :

- 88 % de guérisons chez les cobayes infectés par le bacille pyocyanique ;
- 15 % chez ceux qui sont inoculés avec les bacilles typhoïdiques ;
- 30 % chez les animaux atteints de septicémie colibacillaire.

Actuellement, après avoir utilisé le choc sans le savoir ou sans le vouloir (on a longtemps cherché à l'éliminer dans les médications biologiques dites spécifiques), on le provoque systématiquement par les moyens les plus variés et dans les affections les plus diverses.

Cette utilisation du choc dans un but thérapeutique répond à une double indication : d'une part protéger le malade par de petits chocs répétés contre les grands chocs générateurs d'accidents, et peut-être le désensibiliser ; d'autre part exalter les défenses de l'organisme et provoquer une crise salutaire comparable à celle qui se réalise spontanément à la fin de certaines maladies infectieuses.

DEUXIÈME PARTIE

LES MÉDICATIONS DE CHOC DANS LES SYNDROMES ARTICULAIRES

Les diverses médications de choc employées dans les syndromes articulaires utilisent toutes des réactions qui se groupent dans le cadre du choc pyrétogène.

Nous les avons classées en trois grandes variétés, dont les indications, la technique et les résultats sont essentiellement différents :

- 1^o *Colloïdothérapie* ;
- 2^o *Protéinothérapie* ;
- 3^o *Bactériothérapie*.

Pour chacune de ces médications de choc, le mode d'application et surtout les indications et les résultats sont très variables suivant le syndrome articulaire à traiter : nous avons adopté un groupement de ces syndromes, qui nous semble justifié, nous le montrerons plus loin, par l'étude thérapeutique. Nous distinguons ainsi d'une manière très générale :

- Arthrites aiguës et subaiguës ;
- Syndromes articulaires chroniques ;
- Rhumatisme articulaire aigu.

Il est évident que dans chacune de ces catégories, en particulier dans le groupe des syndromes chroniques, de multiples subdivisions s'imposent : nous les indiquerons ultérieurement ; cette réserve faite, l'opposition de ces trois classes de faits, nous a paru précieuse dans l'étude thérapeutique.

Dans le chapitre de la bactériothérapie, doit se placer l'étude du vaccin antichancrelleux : nous avons toutefois réservé pour une troisième partie, le traitement des affections articulaires par le dmelcos, qui a fait l'objet de nos recherches cliniques personnelles.

CHAPITRE PREMIER

COLLOIDOTHÉRAPIE

La colloïdothérapie utilise les chocs déterminés par l'introduction parentérale de métaux ou de métalloïdes à l'état colloïdal, c'est-à-dire sous forme de suspensions de granules ultra-microscopiques dans un milieu liquide.

La substance la plus couramment utilisée est le soufre ; moins souvent, on a employé l'argent et l'or colloïdaux. Les métaux colloïdaux, nous l'avons dit, furent utilisés tout d'abord dans les arthrites infectieuses, en raison des propriétés bactéricides qu'on leur attribuait.

Quant au soufre, il a été employé sous la forme d'eaux thermales sulfureuses, depuis la plus haute antiquité. Son utilisation reposait d'abord sur des constatations empiriques, puis on lui reconnut une action spécifique sur les articulations. Actuellement, l'action de choc paraît prépondérante, du moins sous la forme colloïdale en injection intraveineuse, seule voie d'administration qui paraisse vraiment efficace.

Ces médications colloïdales furent employées dans les divers syndromes articulaires : rhumatisme articulaire aigu — arthrites aiguës et subaiguës, surtout gonococciques — syndromes articulaires chroniques.

I. — Soufre colloïdal.

HISTORIQUE. — ROBIN et MAILLARD, dès 1913, utilisent dans les polyarthrites chroniques, le soufre colloïdal, préparé par

MAILLARD en 1906. Mais ce sont LOEPER et WAHRAM qui, en 1915, emploient pour la première fois le soufre colloïdal en injections intraveineuses dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu tout d'abord, puis des arthrites chroniques. BERTHOMIEU-LAMER, la même année, consacre sa thèse au traitement des polyarthrites chroniques par le soufre colloïdal intraveineux. Dans sa thèse de Montpellier, en 1915, CORNIER étudie l'action de la collobiase de soufre dans les arthrites gonococciques.

Dès lors, la méthode se répand très vite, et jouit, dans les années qui suivent, d'une grande faveur. Son action dans le rhumatisme articulaire aigu est étudiée par BOURGES, par MASSALONGO et VIVALDI, par SERVETTI-LARRAYA en 1916; MERKLEN en 1918; VIOLA en 1921; MARCHAL en 1929, qui l'associe au salicylate de Na.

La thérapeutique par le soufre colloïdal intraveineux dans les arthrites aiguës et chroniques fait l'objet de nombreux travaux, dont les principaux sont dus aux auteurs suivants : BOURGES, GRABOIS, LELLO POSTELLA en 1916; JEANNENEY en 1917; MERKLEN, CUMSTON en 1918; FOFESTIER, COMRIE en 1920; QUARTI en 1924; FEHLOW qui l'associe à l'or (1930); WHEELDON et MAIN en 1933; WOLDENBERG, SENTURIA en 1934; RAWLS, GRUSKIN et RESSA en 1935.

TECHNIQUE. — Le soufre colloïdal par voie digestive ou sous-cutanée n'a guère donné de résultats : aussi l'emploie-t-on surtout par voie intraveineuse. La préparation utilisée contient en général 0 milligramme 33 de soufre colloïdal par centimètre cube. On peut débiter par une injection de 0 cm³. 5, puis injecter 1 et 2 cm³.

Pour les formes aiguës, le nombre d'injections est variable : 2 à 10 injections suffisent en général. Dans la maladie de Bouillaud avec fièvre élevée, il est bon de tâter la susceptibilité du sujet, et de ne pas augmenter trop rapidement les doses.

Pour les formes chroniques, on fait en général une série de douze injections, à raison d'une tous les jours ou tous les deux

jours. La série peut être renouvelée plusieurs fois, en laissant des intervalles de repos.

Le soufre intraveineux peut être associé aux autres médications, en particulier au salicylate de Na, dont on ne saurait se priver dans la maladie rhumatismale.

RÉACTIONS. — Les réactions observées sont d'intensité très variable suivant la dose, la répétition des injections et surtout suivant le malade.

Le plus souvent, on note un frisson dont le début se place trois quarts d'heure environ après l'injection. La réaction thermique est généralement de faible intensité ; elle atteint son maximum au bout de la deuxième heure, en même temps que le pouls s'accélère. Mais cette élévation de température, fréquente dans le rhumatisme articulaire aigu, où elle peut atteindre 39° à 40°, est tout à fait inconstante dans les formes chroniques.

On note une hypotension artérielle, presque immédiate, à laquelle succède une élévation tensionnelle, dont l'amplitude atteint 1 cm. 5 à 2 cm. de mercure, pour le chiffre de la tension maxima ; cette hypertension persiste quelques heures, en même temps que l'élévation thermique.

Enfin on constate une leucocytose, avec élévation du taux des globules blancs atteignant 6.000 à 7.000 et une polynucléose. Elles sont passagères ; 48 heures après l'injection, apparaît assez souvent une mononucléose.

On peut observer avec le soufre, comme avec les autres médications colloïdales, soit une accoutumance, les injections ultérieures n'entraînant plus que de légères réactions, soit beaucoup plus rarement une sensibilisation.

Les accidents sont exceptionnels, et la méthode semble dépourvue de tout danger, si on en respecte les contre-indications, qui sont celles de la colloïdothérapie et du choc en général.

RÉSULTATS. — A) *Dans le rhumatisme articulaire aigu.* — LOEPER et WAHRAM rapportent en 1915, neuf guérisons de

maladies de Bouillaud. Il s'agissait soit de formes légères (trois cas), soit de formes de moyenne intensité (cinq cas), soit de formes graves (un cas). Chez cinq malades, les accidents avaient résisté au salicylate de Na. Ils notent la rapidité de l'amélioration, la sédation des douleurs survenant dans la plupart des cas le soir même de l'injection. BOURGES guérit, par cette méthode, six cas de rhumatisme articulaire aigu.

De nombreux auteurs ont, depuis lors, expérimenté le soufre intraveineux dans la maladie de Bouillaud ; il est certain qu'on peut observer de remarquables améliorations, mais elles sont inconstantes, car elles ne se produisent que si l'injection entraîne des réactions vives, ce qui n'est point toujours le cas.

B) *Dans les arthrites aiguës*, en particulier gonococciques, de bons résultats ont été obtenus : CORNIER a guéri ainsi neuf cas d'arthrites blennorragiques aiguës.

CUMSTON estime n'avoir jamais eu plus beau résultat thérapeutique qu'avec le soufre colloïdal : il cite le cas d'une arthrite aiguë du genou d'origine gonococcique, dont la guérison anatomique et fonctionnelle fut parfaite après douze injections intraveineuses de soufre colloïdal.

BERGERON et WAHRAM l'ont utilisé avec succès, en association avec le vaccin antigonococcique (sulfovaccinothérapie).

MONDOR, dans quelques cas, a associé le soufre à l'arthrotomie ou à la vaccinothérapie spécifique.

C) *Dans les arthrites chroniques*. — LOEPEP, WAHRAM et BERTHOMIEU ont observé une réelle amélioration, après une dizaine d'injections en moyenne. Elle porte surtout sur les douleurs, et les épaississements périarticulaires. A noter le très bon résultat qu'ils ont obtenu dans deux cas de polyarthrites goutteuses.

BERTHOMIEU-LAMER, dans sa thèse, rapporte vingt et une observations de polyarthrites chroniques traitées par le soufre colloïdal intraveineux. Il a noté une sédation nette et rapide de la douleur, sans modification notable des déformations ; au total, dit-il, un « complet soulagement » dans tous ces cas.

JEANNENEY a enregistré une belle amélioration, dans une spondylose rhizomélique, qui imposait l'immobilisation au lit depuis trois ans et se montrait rebelle à tout traitement. Dès la quatrième injection de soufre, les douleurs cèdent ; à la dixième injection, le malade se lève une heure. Après cinq mois de traitement, il marche sans douleur et les ankyloses diminuent.

BOURGES rapporte deux guérisons d'arthrites subaiguës et, dans trois cas de polyarthrites chroniques, une amélioration et deux insuccès.

Mais la plupart des auteurs pensent, avec MERKLEN, que, si le soufre colloïdal procure des améliorations et des guérisons dans les formes aiguës ou subaiguës, il ne donne le plus souvent que des résultats aléatoires, ou tout au moins passagers, dans les formes chroniques.

MODE D'ACTION. — Le soufre est pour certains (LOEPER, JEANNENEY) « le spécifique de l'organe articulaire ». Il interviendrait en effet dans la nutrition des cartilages des jointures, qui contiennent de l'acide chondroïtine-sulfurique. La médication soufrée aurait pour effet de modifier les troubles du métabolisme qui, dans les polyarthrites chroniques, consisteraient essentiellement, d'après LOEPER, en une triple perturbation : carence soufrée des tissus articulaires, excès de soufre et insuffisance de glutathion dans le sang. A cet effet, le soufre est utilisé, rarement par voie intraveineuse, le plus souvent par voie digestive ou sous-cutanée, sous forme de soufre en nature ou d'eau sulfureuse. Les résultats obtenus sont difficiles à apprécier, car les modifications réalisées sont lentes et souvent peu démonstratives.

Ce sont ces notions sur le métabolisme du soufre et les données empiriques, qui ont guidé les promoteurs de la médication soufrée colloïdale par voie intraveineuse. L'expérience démontra effectivement que celle-ci pouvait engendrer des succès thérapeutiques. Y a-t-il une action spécifique dans ce cas ? C'est possible, si les doses sont suffisantes et répétées ; mais elle ne peut être que tardive, et les améliorations immédiates que l'on constate, ne peuvent dépendre que de phénomènes de choc.

Cependant, nous l'avons vu, les modifications humorales constatées par les auteurs qui ont employé la méthode, ne semblent point confirmer l'existence des stigmates biologiques du choc. Ils signalent en effet surtout une élévation tensionnelle, précédée d'une légère hypotension, et une leucocytose avec polynucléose.

Le frisson consécutif à l'injection, l'élévation thermique fréquente, quoique faible en général, les sensations éprouvées par le malade constituent autant de faits qui apparentent ces réactions à celles du choc pyrétogène atténué. L'explication réside vraisemblablement dans la précocité, le caractère passager et le peu d'intensité des signes humoraux : c'est pendant la phase de latence, ici d'ailleurs assez courte, qu'ils se manifestent sans doute. Ils sont vraisemblablement inconstants, comme les réactions cliniques elles-mêmes, qui sont toujours d'ailleurs d'intensité modérée. Et ce fait, qui d'abord, paraissait un argument en faveur de la méthode, constitue maintenant un inconvénient : on remarque en effet que seules les injections suivies de réactions vives entraînent une amélioration.

En somme l'existence de réactions de choc — la rapidité des améliorations en relation avec les symptômes réactionnels, ainsi que leur inconstance — enfin la possibilité de les reproduire avec d'autres substances colloïdales constituent une série d'arguments qui plaident contre la spécificité de la méthode. Si les modifications métaboliques existent, on doit en tout cas admettre, à côté d'elles et avant elles, une action de choc non spécifique.

Il faut enfin citer, une méthode thérapeutique relativement récente, dont le mode d'action demeure encore peu connu, bien que relevant très vraisemblablement des deux mécanismes précités : c'est l'emploi des eaux sulfureuses, en particulier de l'eau d'Uriage en injection intratissulaire, à la suite de la communication de LARAT en 1923.

Le soufre contenu dans cette eau est très probablement à l'état colloïdal. On a remarqué d'autre part, que l'injection

intraveineuse, surtout si elle est rapide, produit un petit choc avec légère élévation thermique aux environs de 38° et accélération du pouls (TEULON-VALIO). Mais, dans la plupart des cas, seules la mesure de la tension artérielle et la numération globulaire permettent de déceler de petits chocs consécutifs à l'injection et cliniquement latents (PAJOT).

On peut alors se demander si les résultats parfois heureux, observés dans les polyarthrites, par cette médication, ne relèvent pas, à côté d'une action spécifique possible d'ordre métabolique, de chocs répétés agissant par l'intermédiaire du système nerveux végétatif sur les fluxions articulaires.

Il s'agit d'un traitement parfaitement toléré ; les doses à injecter sont en moyenne de 10 à 20 cc. intraveineux par jour, pendant trois semaines environ. On peut d'ailleurs largement dépasser ces chiffres.

Sans insister sur cette thérapeutique, il nous a paru intéressant en raison des constatations précitées, de la rapprocher de la colloïdothérapie.

II. — Argent colloïdal.

HISTORIQUE. — RIEBOLD, en 1906, utilise le collargol intraveineux, qui représente, à son avis, une médication « presque spécifique dans les arthrites blennorragiques, même dans les cas les plus opiniâtres ». DARIER, la même année, l'emploie également dans les complications articulaires de la blennorragie. ROBIN, en 1907, emploie l'argent colloïdal dans le rhumatisme articulaire aigu. Enfin SCHONFELD, en 1913, traite diverses variétés d'arthrites par l'électrargol.

L'argent colloïdal intraveineux, dans les *arthrites gonococciques*, est expérimenté dans la suite par RICCI (1908), TARGHETTA (1909) qui emploie l'électrargol, GENNERICH (1912), DE SOUZA et EIRAS (1917), KLEEMANN (1919), SAPHIER (1921) qui l'associe aux injections intramusculaires de lait. MINET et LEGRAND en 1923, PUECH et SICARD en 1924 l'utilisent en injections locales péri ou intra-articulaires.

Dans les *polyarthrites chroniques*, après SCHONFELD en 1913 et WICK en 1916, ce sont surtout les travaux de BOTTNER en 1920 et de LOEWENSTEIN et FEE en 1928, qui étudient l'action du collargol intraveineux.

Enfin dans le *rhumatisme articulaire aigu*, il faut citer les recherches de MOEWES en 1917, de KEERMAEKERS en 1925 qui associe l'argent colloïdal intraveineux au salicylate de Na, de BEZANÇON et WEIL en 1926. Plus récemment MNATZAKANOFF en 1931 et DERFL en 1933 étudient le collargol et l'électrargol dans la maladie de Bouillaud.

TECHNIQUE ET RÉSULTATS. — On peut employer l'argent colloïdal, obtenu par voie chimique : collargol, ou mieux par la méthode électrique (de Bredig) : électrargol — collobiase d'argent.

Les injections peuvent être intramusculaires, et de préférence intraveineuses, car les réactions sont plus vives et les améliorations plus fréquentes ; enfin certains ont préconisé les injections locales articulaires. Par voie intramusculaire, la dose est de 10 à 20 cc. d'une pseudo-solution titrée en général à 0,40 pour 1000 d'électrargol. Par voie endoveineuse, il faut injecter seulement 5 à 10 cc. Une à deux injections peuvent suffire dans les cas aigus. Pour les syndromes chroniques, il faut répéter les injections.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, lorsque le salicylate demeure inefficace, l'argent colloïdal intraveineux peut donner de très bons résultats ; certains même, à la suite de ROBIN, lui attribuent une action contre les localisations cardiaques de la maladie de Bouillaud.

Dans les arthrites aiguës ou subaiguës, en particulier gonococciques, l'argent colloïdal intraveineux peut entraîner comme toute médication de choc, des succès remarquables : témoin les cas de RIEBOLD, RICCI, GENNERICH...

Dans les arthrites chroniques, BOTTNER injectait dans les veines 5 à 10 cc. d'une solution de collargol à 2 %. Les réactions étaient nettes, mais après quelques injections, allaient en diminuant. Il réalisait alors un état d'anaphylaxie au collargol, en

laissant un intervalle de 10 à 20 jours entre deux injections : dans ces conditions, il n'employait que de petites doses injectées lentement. L'auteur a traité par cette technique 16 cas d'arthrites de toutes formes, ne réalisant cependant pas de lésions destructives profondes. Il aurait ainsi enregistré des succès remarquables, alors que de nombreuses médications avaient au préalable échoué.

LOEWENSTEIN et FEE, dans les mêmes formes, préconisaient des doses très élevées de 0,10 à 0,40 cg. de collargol dissous dans l'eau, qu'ils injectaient par voie intraveineuse. Les injections étaient pratiquées toutes les trois semaines. Ils observaient des réactions violentes et parfois même inquiétantes, mais c'est alors précisément que les résultats se révélaient remarquables : ils ont ainsi traité 15 cas de polyarthrites chroniques.

En général il est préférable d'utiliser des doses moindres de collargol intraveineux : 2 à 5 c. d'une solution à 1 %.

RÉACTIONS. — Les réactions qui succèdent à l'injection intraveineuse d'une dose moyenne de collargol ou d'électrargol sont violentes. Après 30 à 60 minutes en moyenne, on observe un frisson intense, la température s'élève rapidement et atteint 40°, parfois plus, le pouls s'accélère ; la fièvre à une durée assez limitée.

La mesure de la tension artérielle montre une légère hypotension immédiate et passagère, à laquelle succède une hypertension plus nette et plus durable.

Enfin l'étude de la formule sanguine permet de noter une première phase de leucopénie, l'abaissement du taux leucocytaire atteignant en général 2.000 à 2.500 leucocytes, et une deuxième phase de leucocytose plus marquée, le taux s'élevant de 2.000 à 3.000 au bout d'une heure environ. Cette augmentation peut atteindre 10.000 à 20.000 au bout de quelques heures, puis la leucocytose disparaît assez rapidement. On remarque en même temps une polynucléose, qui peut atteindre 90 % et qui évolue de pair avec la leucocytose.

Les recherches de BRUNTZ chez l'animal confirment l'existence

de ces modifications leucocytaires. Après l'injection de 4 cc. d'électrargol dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, il constate une leucopénie rapide : de 10.000, le taux s'abaisse en 20 minutes à 8.200. Puis au bout d'une heure, il atteint 28.600. Enfin après trois heures, le nombre des globules blancs s'abaisse à 18.500 et après sept heures, il atteint 10.500.

D'autre part, il faut signaler les réactions focales souvent marquées.

Les caractères essentiels des réactions déterminées par l'argent colloïdal intraveineux résident dans la précocité et la rapidité de disparition de la fièvre d'une part, l'intensité relative de la leucocytose d'autre part, celle-ci se révélant supérieure à celle qu'engendrent la majorité des agents de choc.

Quant à l'injection intramusculaire, elle n'entraîne que des symptômes réactionnels minimes.

MODE D'ACTION. — Il s'agit d'un effet de choc nettement démontré par les phénomènes initiaux, hypotension artérielle et leucopénie, et par l'allure clinique des réactions.

L'état colloïdal du métal semble responsable de ce choc : la question a été discutée surtout à la suite des expériences de AULD, en 1918. Celui-ci avait injecté le substratum organique destiné à stabiliser les préparations de métaux colloïdaux utilisés en thérapeutique et il avait obtenu ainsi exactement les mêmes chocs qu'avec la préparation complète. Il en concluait que le choc relevait non du métal colloïdal lui-même, mais de la substance protéique (gomme, albumine, gélatine) que l'on adjoignait pour le stabiliser. Si une telle conception était confirmée, le traitement par les métaux colloïdaux ne représenterait qu'une forme de protéinothérapie. Mais ceci est peu vraisemblable.

En tout cas, on ne saurait admettre, à l'heure actuelle, la spécificité d'action, comme d'ailleurs pour tous les métaux colloïdaux. La question de déterminer les modifications actives parmi celles qu'entraîne le choc, sera étudiée ultérieurement à propos de la dmelcothérapie. Nous avons signalé la leucocytose souvent intense que l'argent colloïdal détermine ; elle représente

peut-être un des mécanismes d'action de l'électrargol dans les syndromes infectieux.

INCIDENTS ET ACCIDENTS-CONTRE-INDICATIONS. — Les chocs engendrés par l'argent colloïdal intraveineux sont violents et susceptibles d'entraîner des incidents et même des accidents, tel le collapsus. Aussi est-il indispensable de respecter scrupuleusement les contre-indications, qui sont le type de celles qui interdisent la médication de choc.

Il est prudent d'éviter son emploi :

- 1) chez les sujets *âgés* ou *cachectiques* ;
- 2) chez les *cardiaques*. Ici se pose la question du choc dans le rhumatisme articulaire aigu : on connaît en effet la fréquence des localisations cardiaques de la maladie de Bouillaud.

On peut donner un certain nombre de règles générales : le choc doit être interdit chez tout malade présentant des signes nets de déficience cardiaque. La colloïdothérapie, en particulier par l'argent, est de même contre-indiquée si le virus rhumatismal atteint les diverses tuniques du cœur, réalisant une pancardite. Mais s'il existe seulement des signes d'endocardite, on peut sans danger utiliser le choc. Mieux vaut cependant recourir à d'autres médicaments, moins brutaux que l'argent colloïdal.

- 3) chez les malades présentant une *insuffisance hépatique ou rénale* caractérisée ;

- 4) chez les sujets *hypersensibles* (goutteux, asthmatiques, eczémateux...), il faut être prudent et il est bon de n'utiliser que de faibles doses, tout au moins au début.

C'est ici que surgit une notion capitale dans l'emploi du choc colloïdal, au cours des syndromes articulaires. Les malades atteints de ces affections, sont précisément en grande majorité des sujets dont l'organisme en totalité, et plus particulièrement le tissu articulaire, sont sensibilisés. Nous reviendrons sur cette conception importante dans l'étude du mécanisme du choc. Cependant, dès maintenant, il importe de souligner ce fait, qui

explique comment le choc peut constituer une arme à double tranchant dans les syndromes articulaires, et en particulier dans le rhumatisme articulaire aigu.

A ce sujet, quelques observations rapportées par COSTE dans son article « Rhumatisme articulaire aigu et chocs », sont tout à fait démonstratives. Chez une jeune fille, au décours d'une récidive de maladie de Bouillaud salicylo-sensible, la médication, mal supportée, doit être interrompue. L'électrargol intramusculaire utilisé alors, déclenche, à la deuxième injection, une rechute de polyarthrite aiguë fébrile, qui ne cède au salicylate intraveineux qu'au bout de deux semaines.

Chez une autre malade, c'est le soufre colloïdal intraveineux qui réveille une poussée de rhumatisme articulaire aigu ; et surtout l'oléo-solganal qui déclenche dans la suite une violente crise polyarticulaire aiguë fébrile.

On ne saurait mieux conclure qu'en rapportant le conseil de COSTE : « L'organisme du malade atteint de rhumatisme articulaire aigu est en équilibre instable : pour l'exposer aux risques particuliers que lui fait courir une thérapeutique de choc, il faut une raison sérieuse. »

III. — Or colloïdal.

Dès 1915, GRENET étudie l'action de l'or colloïdal dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu : chez un sujet atteint d'une maladie de Bouillaud résistant au salicylate de soude, il observe une rapide guérison par injections intraveineuses d'or colloïdal.

Voici le résumé de cette observation tout à fait démonstrative : rhumatisme articulaire aigu à forme maligne, quatrième crise ; température à 39°, avec atteinte cardiaque, complications pleuro-pulmonaires et phénomènes spinaux passagers. Echec du salicylate de Na (8 gr. par jour) et de l'électrargol (une injection de 5 cc. sans réaction). Injection, un mois après le début de la poussée rhumatismale, de 2 cc. d'or colloïdal : réaction très

vive ; le soir même, grande amélioration ; le lendemain, chute de la température à 37° — guérison définitive avec double lésion mitrale compensée.

Depuis lors, l'auteur a appliqué systématiquement cette méthode à 84 rhumatisants : il rapporte 10 observations caractéristiques de maladies de Bouillaud avec crises d'intensité moyenne ou forte, dont deux s'accompagnant de signes d'endocardite.

Dans tous les cas, il a obtenu la guérison en quelques jours, et, fait remarquable, la disparition des signes de cardiopathie ; voici, par exemple, un cas résumé :

Crise violente de rhumatisme articulaire aigu, avec assourdissement des bruits du cœur, frottement péricardique et léger souffle de la pointe. Injection de 2 cc. d'or colloïdal : atténuation légère des signes cardiaques. Deuxième injection : chute de la température, disparition totale des signes d'endocardite.

TECHNIQUE. — Il emploie la colloïdase d'or, obtenue par voie chimique et contenant 1/4 de milligramme de métal par cc.

Les injections intraveineuses se font à la dose de 1 cc. à 1 cc. 5 pour la première, puis 1 cc. 5 à 2 cc. pour les autres. L'intervalle entre deux injections doit être de 24 à 48 heures.

Le nombre des injections varie suivant la forme de maladie rhumatismale à laquelle on a affaire : dans les formes aiguës, une seule piqûre suffit parfois, souvent 2 à 3 sont nécessaires. Dans les formes subaiguës, il faut 4 à 5 injections. Enfin, il peut être utile de continuer le traitement à la période apyrétique, pour amener la résorption des exsudats, ou dans le cas de complications cardiaques.

RÉACTIONS. — Les réactions observées sont les phénomènes habituels du choc, mais très violents : grand frisson, apparaissant 20 minutes environ après l'injection et se prolongeant une demi-heure ; puis élévation thermique à 40° ou plus, qui atteint son maximum deux heures après, et qui est pratiquement terminée après trois heures.

ACCIDENTS. — Ce choc intense n'est pas sans danger. GRENET

signale un cas de mort chez un malade de 30 ans, cinq heures après l'injection de 2 cc. 1/4 d'or : la réaction fut très violente et le sujet mourut dans le collapsus. A l'autopsie, à côté de lésions récentes de congestion, avec piqueté hémorragique surtout dans le cerveau, les méninges, le péricarde et les reins, on notait des lésions plus anciennes du cœur et surtout du rein.

C'est d'ailleurs le seul accident qu'il eut à déplorer sur 200 injections pratiquées.

RÉSULTATS. — Les résultats constatés portent :

- a) Sur la douleur : la sédation est très nette et très rapide (quelques heures à peine après l'injection) ;
- b) Sur la température : la chute thermique est de règle ; elle peut être brutale ou se réaliser en 3 ou 4 jours, après une ou deux injections, rarement trois ;
- c) Sur l'épanchement articulaire : la résorption en est rapide ; elle peut être aidée par la ponction ; dès lors le liquide ne se reforme plus ;
- d) Sur les complications : chez 54 malades traités par le salicylate, l'auteur a observé 13 cardiopathies, dont 6 ont guéri. Chez 84 malades traités par l'or, dont 76 précocement, il n'y a eu aucune cardiopathie définitive (5 malades présentaient des signes cardiaques) ;
- e) Enfin sur la durée de la maladie : cette thérapeutique abrège l'évolution. Beaucoup de ses malades font une promenade au cinquième ou sixième jour et partent en convalescence le quinzième jour. Ces faits incitent l'auteur à affirmer la supériorité de l'or colloïdal sur le salicylate de Na et sur le soufre colloïdal.

Il édicte cependant quelques contre-indications à cette méthode : l'hyperpyrexie et l'existence de phénomènes cérébraux commandent l'abstention. La température élevée, l'agitation, l'existence de signes d'asystolie imposent la prudence.

L'auteur a enfin expérimenté l'or colloïdal dans diverses

variétés d'arthrites, sérique, gonococcique, tuberculeuse ou d'origine infectieuse indéterminée : il voit dans cette médication un bon analgésique, sans lui reconnaître une action sur la durée de la maladie.

Voici les conclusions mêmes de GRENET : « Les injections intraveineuses de colloïdase d'or produisent dans le rhumatisme articulaire aigu les effets suivants : action analgésique constante, chute souvent brusque de la température, abréviation de la durée de la crise, non seulement parce que la fièvre peut tomber rapidement, mais surtout parce que, après deux ou trois jours d'apyrexie, on peut commencer à faire lever le malade, sans avoir à craindre de rechute sérieuse, abréviation considérable de la convalescence, suppression de l'endocardite rhumatismale. L'heureuse action des injections de colloïdase est manifeste surtout dans les formes franchement aiguës, mais elle s'exerce aussi, quoique à un moindre degré, dans les formes subaiguës. »

L'or a été utilisé *en combinaison avec le soufre*, dans le traitement des polyarthrites chroniques, par FELLOW qui publie ses résultats en 1930 ; cet auteur emploie le Solganal, combinaison aromatique d'or et de soufre, soit en injection intraveineuse (solution à 36 % d'or), soit en injection intramusculaire (Solganal B, solution à 50 % d'or).

Il observe, dans le premier cas, des réactions de choc, en même temps qu'une amélioration nette des phénomènes articulaires. Seules, d'après lui, les arthrites arrivées à un stade avancé ne bénéficient pas de cette médication.

On sait d'autre part que les sels d'or ont été préconisés dans le traitement des polyarthrites chroniques, mais le mécanisme d'action, d'ailleurs assez obscur, ne relève vraisemblablement point d'une action de choc. Ces préparations ne comportent pas d'or à l'état colloïdal et sont injectées par voie intramusculaire, sans qu'on observe les signes cliniques habituels du choc colloïdocalasique. Il importait d'éliminer ce mode d'utilisation de l'or, en rappelant que nous envisagions seulement l'emploi de l'or à l'état colloïdal, injecté dans le but de provoquer un boulever-

sement humoral susceptible de résoudre la fluxion articulaire.

L'or colloïdal, s'il a connu des périodes de vogue auprès de certains cliniciens, car il est capable d'entraîner des guérisons remarquables, semble actuellement délaissé au profit d'autres agents colloïdoclasiqes, produisant à moins de frais des résultats analogues. En effet, les réactions qu'il entraîne sont extrêmement violentes, de l'avis des auteurs qui l'ont employé, et peut-être, nous l'avons vu, devenir dangereuses, si le sujet traité présente des tares organiques plus ou moins latentes, comme dans le cas que nous citons plus haut, rapporté par GRENET.

IV. — Autres substances colloïdales.

D'autres substances colloïdales ont été utilisées, mais à titre tout à fait exceptionnel, dans le traitement des syndromes articulaires.

C'est ainsi que MANINE, en 1913, dans un cas d'arthrite purulente du genou, fait une injection intra-articulaire de 6 cc. de rhodium B colloïdal électrique. La réaction est violente, la température s'élève à 38°6, mais dès le lendemain la température retombe à la normale, et la guérison survient rapidement.

MAC DONAGH d'autre part, aurait obtenu de bons résultats dans l'arthrite gonococcique avec le manganèse colloïdal, l'antimoine colloïdal, l'iode colloïdal, soit par voie intramusculaire (« intramine »), soit par voie intraveineuse (iode colloïdal).

CONCLUSIONS

Cette étude nous permet de dégager quelques remarques sur la colloïdothérapie.

Mode d'action. — N'importe quel métal ou métalloïde injecté

à l'état colloïdal est susceptible de réaliser des améliorations et des guérisons remarquables dans certains syndromes articulaires, à la seule condition que son introduction dans l'organisme suscite de la part de ce dernier les réactions vives, caractéristiques du choc.

La réalité de ce choc, contesté par certains (Ch. RICHEL fils) est prouvée par la constatation d'une crise hémoclasique précédant l'apparition des signes cliniques, eux-mêmes tout à fait caractéristiques de cette variété de choc, que l'on peut appeler « choc pyrétogène » ou choc anaphylactoïde.

Donc le mode d'action de ces substances, dépourvu de spécificité, relève d'un choc, quel que soit le mécanisme pathogénique par lequel ce choc intervient : la colloïdothérapie est une modalité de la thérapeutique de choc.

On ne saurait nier d'ailleurs la possibilité d'une action surajoutée d'ordre métabolique, susceptible de modifier à longue échéance les lésions articulaires, dans le cas de la médication soufrée.

Technique. — De cette notion fondamentale sur la nécessité du choc, découle la technique. L'intensité du choc dépend en effet de la nature de la substance, et de sa voie d'introduction, mis à part le terrain.

a) Aussi est-il indispensable, le plus souvent, d'utiliser la voie intraveineuse, seule susceptible de réaliser un choc suffisant, dans la majorité des cas.

b) Parmi les substances préconisées, trois sont essentielles : soufre, argent et or. Elles ne peuvent être employées indifféremment, quoique toutes génératrices de choc.

Le soufre donne des chocs peu intenses et inconstants, mais il a l'avantage d'une action métabolique articulaire, d'ailleurs mal définie et se manifestant seulement si on utilise un nombre suffisant d'injections.

L'or a fourni incontestablement des succès, mais au prix de

chocs beaucoup trop violents, qui ont fait abandonner pratiquement son emploi.

L'argent enfin, représente l'agent le meilleur de colloïdothérapie. Mais les chocs engendrés sont susceptibles d'être dangereux, surtout dans le rhumatisme articulaire aigu ; il a d'autre part l'inconvénient de ne provoquer qu'une fièvre tout à fait passagère.

En somme soufre et argent ont chacun leurs avantages, mais aucun ne représente une médication de choc idéale pour le traitement des syndromes articulaires.

Indications. — Les indications de la colloïdothérapie et ses résultats sont dans l'ensemble ceux de la thérapeutique de choc. Cependant quelques particularités, nées des remarques précédentes, sont à souligner.

Ses indications se voient limitées, en raison du danger possible des chocs colloïdaux violents (argent et surtout or). Ses résultats s'avèrent inférieurs, en général, à ceux de certaines autres médications de choc, en raison de l'inconstance ou de la discrétion des réactions thermiques et humorales engendrées (soufre en particulier).

Ceci signifie, en d'autres termes, que pour agir, il faut avoir des réactions vives, que celles-ci peuvent être dangereuses dans le choc colloïdal, et que par conséquent on doit réserver la colloïdothérapie à certains cas particuliers, rebelles à d'autres médications de choc plus maniables.

Dans la maladie de Bouillaud, le choc ne doit être utilisé que dans les formes salicylo-résistantes : le soufre colloïdal seul, parmi les colloïdes, peut être indiqué, encore faut-il savoir que, sans efficacité constante, son action peut être néfaste (témoin le cas de COSTE).

Dans les arthrites aiguës infectieuses, l'argent colloïdal peut être utilisé : la leucocytose et le choc qu'il engendre sont susceptibles d'amener la guérison. Si elles sont graves, surtout s'il s'agit de gonococcie, il faut lui préférer d'autres médications de choc.

Dans les arthrites chroniques et surtout dans les arthroses, le soufre est assez souvent indiqué, mais les résultats sont très aléatoires. La possibilité de renouveler à plusieurs reprises les séries d'injections, en utilisant ainsi des chocs atténués et répétés, et l'adjonction d'une action spécifique dans l'emploi à hautes doses, justifient cette indication.

CHAPITRE II

PROTÉINOTHÉRAPIE

La protéinothérapie est une méthode thérapeutique qui comporte l'introduction dans l'organisme, par voie parentérale, de protéines étrangères au milieu humoral. On peut grouper dans ce chapitre, l'étude de trois sortes de faits :

a) La *protéinothérapie proprement dite* ou *hétéroprotéinothérapie*, utilisant soit le lait ou les albumines qui en dérivent, soit des préparations protéiques diverses.

b) La réinjection de sang, de sérum sanguin, de liquide articulaire ou de liquide de phlyctène, constituant une variété spéciale en raison de l'emploi des propres protéines du malade, qui, réintroduites dans l'organisme, se comportent comme des hétéroprotéines, mais qui sont peut-être douées d'une action spécifique surajoutée : c'est ce qu'on peut appeler *l'autoprotéinothérapie*.

c) La *sérothérapie* : les sérums thérapeutiques sont le plus souvent utilisés avec l'idée de mettre à profit leurs propriétés spécifiques d'ordre immunologique. L'action de choc que réalise leur introduction, surtout par certaines voies — le doute qui plane sur la spécificité de beaucoup d'entre eux — la possibilité, pour les autres, d'une action élective ne relevant point de la stricte spécificité immunologique nous ont paru justifier le classement de la sérothérapie dans ce chapitre.

L'étude des sérums dont l'action est incontestablement dépourvue de spécificité est faite dans ce paragraphe, car elle éclaire les notions mises en relief à propos de l'emploi des sérums spécifiques. Logiquement cette étude devrait prendre place dans le premier paragraphe : l'hétéroprotéinothérapie.

Celle-ci comprendrait en définitive deux catégories de faits :

- *Hétéroprotéinothérapie banale* (lait, protéines diverses, sérums non spécifiques) ;
- *Hétéroprotéinothérapie spécifique*, (sérums thérapeutiques spécifiques) ;

par opposition à l'*autoprotéinothérapie*, utilisant les albumines propres du malade.

I. — Protéinothérapie proprement dite.

HISTORIQUE.

Arthrites infectieuses. — SCHMIDT, en 1912, utilise le lait et diverses albumines dans le traitement des arthrites gonococciques.

La thérapeutique par le lait a été étudiée depuis lors par un très grand nombre d'auteurs, surtout à l'étranger, dans les arthrites infectieuses, en particulier l'arthrite blennorragique. Tantôt il est utilisé seul : KRAUSS (1913) ; MULLER et THANNER, MILLER et LUSK, ULLMANN (1916) ; GELLIS et WINTER, SNYDER (1918) ; TROSSARELLO (1920) et plus récemment SIRCIR (1931), pour ne citer que les principaux travaux.

Tantôt on le préconise en association avec le vaccin anti-gonococcique, depuis l'étude de MULLER et WEISS en 1916 : CASSAN dans sa thèse de 1919, TANSARD en 1924, ROUX en 1925, FRIGAUX en 1926.

Certains, comme SAPHIER en 1921, associent le lait à l'argent colloïdal intraveineux.

De nombreuses variétés de protéines, dérivées ou non du lait, ont d'autre part été préconisées après le travail de SCHMIDT,

dans le traitement des arthrites infectieuses, surtout gonococciques, qui furent sans conteste les syndromes articulaires les plus fréquemment soumis à la protéinothérapie.

En 1917, JOBLING, SCULLY emploient la peptone. NOLF en 1918 étudie la peptone intraveineuse associée au salicylate de soude dans les arthrites aiguës. La même année, KONTESCH-WEILLER emploie peptone ou kéfir intraveineux dans l'arthrite gonococcique. BROOKS et STANTON, vantent l'action d'une hémoprotéine en 1919. En 1920, GOW associe peptone intraveineuse et vaccin dans les complications articulaires de la blennorrhagie.

Citons les travaux de COWIE, de MICHEL, de SNYDER et RAMIREZ (1921) ; ceux de GRIMBERG et UZAN, de MAROTTA (1922) ; ceux de SUMAY (1923).

LORENZ en 1927 emploie dans les arthrites des préparations protéiques complexes : « protasin » ; BAUER, HAMEL recommandent le « pyrifer » en 1931.

Syndromes articulaires chroniques. — C'est THOMAS qui le premier, à notre connaissance, utilise en 1917 les protéines étrangères en injections intraveineuses dans les poly-arthrites chroniques.

REINHART en 1919 emploie le « Sanarthrit » ; en 1920, diverses préparations protéiques (Sanarthrit, Caseosan) sont préconisées par TANKRE et KRASEK ; ZIMMER ; DENECKE, LAMPE ; ISACSON (1921) utilisent le « caseosan ».

En 1922, ROCH et KATZENELBOGEN étudient la caséine dans le traitement des divers syndromes articulaires. A noter les travaux de PERLS (1922), de MIDDLETON (1923), de CAMPBELL et de CMICKSHANK (1925), de LUTZEL et de REINHART (1926), de RICHES et de SPIRO (1927).

THURSFIELD, en 1927, vante la voie intraveineuse dans la protéinothérapie des arthrites chroniques. Les produits albuminoïdes complexes sont très étudiés en Allemagne : TREIBMANN emploie le « Detoxin » (1928), TAUBER utilise le « protasin » (1929), LOEBEL et SIMO, POHRT, étudient le « Yatren-casein » et le « Phlogetan » (1930) ; WEHSARG préconise le « Spiropro-

tasin » (1931) ; HORN en 1932 et JACOBSON en 1934, emploient le « Pyrifer ».

Enfin, depuis les travaux de ORIEL et BARBER en 1930, on a utilisé la protéose urinaire d'ORIEL dans les arthrites : DOUTHWAITE (1931), ALFRED-BROWN et MUNRO (1932) ont étudié son action.

Rhumatisme articulaire aigu. — Dans le rhumatisme articulaire aigu, EDELMAN en 1917 préconise les injections de lait en association avec le salicylate de soude.

MUNK en 1921 utilise l'injection intraveineuse de préparations protéiques. La caséine donne des succès à ROCH et KATZENELBOGEN en 1922. Les peptones ou le lait, associés au salicylate de soude, sont employés par KEERMAEKERS en 1925. BRABANT en 1928, MURRAY-LYON en 1932 emploient diverses protéines. Enfin, BOUCHUT, RAVAUULT et GUICHARD en 1933 associent les injections de lait à l'abcès de fixation dans la maladie rhumatismale.

TECHNIQUE.

Cet exposé historique, quoique très écourté, montre la multiplicité des substances et des techniques utilisées par l'hétéroprotéinothérapie. On peut distinguer à ce point de vue, deux grandes classes de substances : le lait et ses dérivés d'une part, les autres protéines d'autre part.

A) *Lait et dérivés.*

Lait. — La technique du traitement par le lait varie suivant les auteurs. En Allemagne (SCHMIDT, MULLER ...), on utilise généralement le lait bouilli pendant quinze minutes, réparti en ampoules et injecté par voie intramusculaire à la dose de trois centimètres cubes tous les trois jours. En France, les uns avec THIROLOIX, emploient le lait peptoné à 10 p. mille, bouilli pendant 45 minutes, filtré et stérilisé à l'autoclave pendant une demi-heure à 110 degrés : on injecte 10 à 20 centimètres cubes

tous les deux jours. Les autres, avec TANSARD, préfèrent les injections aux doses progressives de 1, 2 et 5 cc. et emploient le lait bouilli.

Caséine. — ROCH et KATZENELBOGEN préconisent une solution à 10 %, dont ils injectent 0,5 à 2 cc. par voie intramusculaire ou plus rarement par voie intraveineuse ; dans ce dernier cas, ils la diluent dans du sérum physiologique — l'injection est renouvelée tous les 4 ou 5 jours.

Certains produits spécialisés ont été employés : en France, la « Soluprotéine », solution à 10 % de caséine, et en Allemagne, le « Caseosan », solution à 50 %.

Képhir. — Il faut signaler la méthode de KONTESCHWELLER, qui, en 1918, rapporte le résultat de ses recherches sur l'emploi des injections intraveineuses de képhir dans les arthrites. On sait qu'il s'agit de lait fermenté sous l'influence de grains de ferment contenant une levure alcoolique et une bactérie (*bacillus caucasicus*).

B) Protéines diverses.

Peptones. — Ces produits, dérivés de la dégradation protéolytique des protéides alimentaires usuels, ont été utilisés de diverses manières : certains recommandent une solution de peptone à 1 % injectée par voie intraveineuse à la dose de 20 à 25 cc. (JOBLING).

D'autres, avec NOLF, emploient une solution à 10 % de peptone dans l'eau stérilisée : elle est chauffée à 120 degrés, filtrée et mise en ampoules, qu'on stérilise à l'autoclave. On injecte 5 à 15 cc., en moyenne 10 cc., soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse, dans ce cas avec grande lenteur.

Substances protéiques complexes. — Il existe une série de préparations contenant des protéines de nombre et de qualité variables, surtout utilisées en Allemagne ; citons seulement quelques produits parmi les plus connus : yatrène-caséine, sanarthrit, phlogetan, nucleohexyl.

Les albumines d'origine végétale (actoprotine, phytoprotine) ont été également employées dans les arthrites.

Des auteurs américains, BROOKS et STANTON, ont utilisé une hémoprotéine, obtenue par digestion peptique en milieu chlorhydrique de la fibrine du sang de bœuf : ils injectent dans les veines 20 à 25 milligrammes de cette poudre dissoute dans du sérum physiologique.

Protéose d'ORIEL. — Enfin on a utilisé dans les syndromes articulaires la protéose d'ORIEL : il s'agit d'une substance retirée des urines du malade ; chimiquement mal définie, elle est caractérisée par le fait qu'elle se comporte vis-à-vis du sujet qui l'a élaborée comme une substance étrangère. Elle donne une intra-dermo-réaction positive et peut entraîner, par injections sous-cutanées à la dose de un dixième de centimètre cube, des chocs dramatiques. Aussi l'emploie-t-on en injections intradermiques, en solution à 1 % et à faibles doses.

RÉACTIONS.

Elles dépendent de quatre facteurs : nature de la protéine, dose, voie d'introduction, organisme injecté. Cependant, on peut distinguer, quelle que soit la nature de la protéine utilisée, deux groupes de réactions, suivant le mode d'introduction qui représente le facteur essentiel, les autres agissant surtout sur l'intensité des symptômes sans en modifier la physionomie.

■

I. — *Injection sous-cutanée ou intramusculaire.*

Elle entraîne trois groupes de symptômes : locaux, focaux et généraux. Localement, on constate assez rapidement un érythème souvent étendu, et qui s'accompagne parfois le lendemain, d'induration sous-cutanée douloureuse. Ces signes sont la traduction d'une hyperémie avec œdème et afflux leucocytaire. Pour éviter ces réactions locales avec le lait, on a réalisé, nous l'avons vu, des préparations spécialisées utilisant les dérivés du lait (soluprotine, lactoprotéide) : elles donnent, semble-t-il, de

moins bons résultats. La caséine ne provoquerait pas de phénomènes locaux.

On assiste d'autre part à une exacerbation des symptômes articulaires, réaction focale traduisant la modification du système neuro-végétatif local, en partie responsable des améliorations ultérieures. Enfin les phénomènes généraux sont d'intensité moyenne, rarement très marqués. Cinq heures environ après une première injection de lait, par exemple, on observe un malaise avec un petit frisson, céphalée, courbature ; la température s'élève à 38°5 ou 39°, le pouls à 90 ou 100. Ces phénomènes durent 5 à 6 heures et la terminaison est marquée par des sueurs abondantes (TANSARD). Après les injections ultérieures, les réactions sont nulles ou peu marquées.

Il est anormal, souligne ROUX, d'observer des phénomènes généraux intenses et durables se prolongeant 9 à 10 heures, et de voir d'autre part l'élévation thermique se répéter après chaque injection. Les réactions générales vives et prolongées susceptibles de s'accompagner d'herpès labial, constituent une véritable maladie du lait : « Milkkrankheit ». Par ailleurs, il convient de le noter dès maintenant, tous les auteurs qui ont utilisé cette médication, reconnaissent le rôle favorable des chocs intenses.

D'un autre côté, il faut connaître l'inconstance de la fièvre ; c'est ainsi que PRON, qui utilise depuis plusieurs années la protéinothérapie lactique, remarque que la fièvre a manqué dans la moitié des cas ou n'a été que légère. Il employait cette médication dans l'ulcère gastro-duodénal : faut-il voir dans le terrain et la sensibilisation, une explication à la relative fréquence de la réaction thermique, après injection de lait dans les syndromes articulaires ?

Quant aux réactions observées après injection intramusculaire de caséine, ROCH les décrit de la manière suivante : la température s'élève deux heures environ après l'injection, atteint son maximum au bout de 6 à 10 heures, puis s'abaisse en 24 heures généralement ; pas de phénomènes locaux, mais des manifestations focales nettes.

Les réactions humorales sont toujours caractérisées, quel que

soit le produit employé, par la crise vasculo-sanguine prémonitoire. Avec le lait, on note une leucopénie avant le frisson et une leucocytose après : celle-ci atteint son maximum en général 6 heures après l'injection, la formule redevient normale en 16 heures environ ; la tension artérielle augmente légèrement pendant le frisson.

2. — *Injection intraveineuse.*

Les phénomènes généraux dominent le tableau clinique : connus depuis fort longtemps, ils constituent le choc protéique que SCHMIDT MULHEIN réalisait expérimentalement dès 1880.

Après injection intraveineuse de peptone, dans une première phase, on note un frisson, avec nausées et hypotension artérielle ; dans une deuxième phase, apparaît l'hyperthermie avec accélération parallèle du pouls et élévation de la tension artérielle.

Les réactions humorales sont plus nettes dans ce cas, et les éléments de la crise hémoclasique y sont facilement décelables pendant la première période ; on constate ensuite des modifications inverses.

ROCH et KATZENELBOGEN ont étudié les variations de la formule sanguine après injection intraveineuse de caséine. Ils constatent en général une leucopénie précoce dont le maximum peut précéder le frisson, l'accompagner ou le suivre ; elle fait ensuite place à une leucocytose réactionnelle. La formule leucocytaire montre assez souvent une diminution des polynucléaires allant de pair avec la leucopénie, puis une polynucléose coïncidant avec la leucocytose. Mais il n'est pas rare d'enregistrer des modifications sans aucun lien, absolument ataxiques.

Les auteurs présentent, sous forme de tableau, les variations observées dans un cas typique après injection intraveineuse : on y voit que le taux leucocytaire, de 8.060 cinq minutes avant l'injection, s'abaisse à 3.100 dix minutes après, pour atteindre 20.460 au bout de deux heures.

Quant à la tension artérielle, elle s'abaisse parfois légèrement au moment de la leucopénie, mais c'est surtout son élévation

contemporaine du frisson, qui représente, pour ces auteurs, le phénomène le plus constant.

Il est intéressant de noter ces résultats, car nous aurons l'occasion de les utiliser pour les comparer à ceux que l'on observe après injection de dmelcos.

RÉSULTATS.

Arthrites infectieuses aiguës et subaiguës.

Dans ces arthrites, en particulier lorsqu'elles relèvent de la gonococcie, l'emploi du lait ou des diverses protéines a fourni à certains auteurs des succès thérapeutiques : MULLER et WEISS, SCHULMAN, par exemple. Mais pour d'autres les résultats ont été nuls (OLTRAMARE), ou très inconstants (TROSSARELLO, GRIMBERT et UZAN, SNYDER).

Évidemment les effets sont différents suivant la forme clinique de l'atteinte articulaire : c'est ainsi que la polyarthrite ou l'hydarthrose fournissent des succès assez fréquents. LÉPRETRE dans sa thèse en rapporte deux cas : dans une observation, il s'agit de polyarthrite gonococcique améliorée par l'autohémothérapie, récidivant ensuite et rebelle à l'or ; quatre injections de lait amènent la guérison. L'autre cas concerne une hydarthrose du genou de nature blennorragique, qui guérit après deux injections de lait.

KONTESCHWELLER rapporte sept observations d'arthrite gonococcique avec quatre guérisons dans des formes hydarthrodiales, par la peptone intraveineuse, une amélioration légère par le képhir intraveineux et deux échecs ; notons que dans ces deux derniers cas, concernant des arthrites avec épanchement, il n'y avait pas eu de réaction thermique après l'injection intraveineuse de peptone de Witte.

Dans la thèse de CASSAN, on trouve trois observations d'arthrite blennorragique pseudo-phlegmoneuse : le lait peptoné ou la peptone à 10 % ont entraîné la guérison ou une grande amélioration dans tous les cas. NOLF, qui utilise les injections intraveineuses de peptone associées au salicylate de soude, rapporte

deux guérisons rapides d'arthrite gonococcique aiguë par cette méthode.

MUNK donne les résultats de son expérience dans le traitement des affections articulaires par l'injection intraveineuse de nombreuses préparations protéiques : les effets observés sont comparables, et l'amélioration est surtout nette dans les formes aiguës et subaiguës ; il recommande l'emploi du Caseosan, solution de caséine à 50 %.

Dans l'ensemble, on note donc des résultats très variables qui dépendent de la nature et de la forme anatomo-clinique de l'arthrite d'une part, de l'intensité et de la durée du choc observé d'autre part. On trouve, dans la thèse de LEPRETRE, une remarque fort intéressante à ce point de vue : il employait d'ordinaire, pour ses injections, des ampoules de lait stérilisé par le pharmacien ; les ampoules venant à manquer, il injecte directement du lait frais, bouilli pendant quelques minutes. « Loin de se montrer inférieurs, les résultats de cette thérapeutique furent nettement plus marqués qu'ils ne s'étaient montrés avec le lait en ampoules stérilisé par tyndallisation à 100 degrés. La fièvre qui ne dépassait guère 38°, 38°5, montait jusqu'à 40°, 40°5 en s'accompagnant de frissons et les malades accusaient une amélioration plus sensible. »

D'ailleurs, les vétérinaires qui utilisent en thérapeutique le lait cru aseptisé avec une solution de bleu de méthylène à 2 %, obtiennent des réactions plus vives et d'excellents résultats.

Il résulte donc de ces faits que l'adjonction probable de germes microbiens au lait, renforcent les réactions et que d'autre part les résultats obtenus semblent fonction des chocs observés.

Syndromes articulaires chroniques.

En 1917, THOMAS, après avoir expérimenté les injections intraveineuses de protéines étrangères dans les polyarthrites chroniques, formule des conclusions qu'on peut résumer ainsi : l'amélioration immédiate est très fréquente, mais on observe souvent un retour de la douleur après deux ou trois jours ; après une série d'injections (12 à 24) ces malades voient leur état nette-

ment amélioré, mais le résultat final n'est permanent que dans 30 % des cas. Quant aux modifications ainsi obtenues, l'auteur les juge en rapport avec le degré de l'élévation thermique observée.

MUNK, avec diverses préparations protéiques intraveineuses, ROCH et KATZENELBOGEN avec la caséine intramusculaire, n'ont point observé de résultats nets dans les polyarthrites chroniques.

LOEBEL et SIMO, en 1930, résument l'étude qu'ils ont faite des médications de choc non spécifiques chez 580 malades présentant les formes les plus variées d'arthrites, de myalgies et de névralgies chroniques. Ils ont utilisé les préparations protéiques les plus diverses : Phlogetan, auquel ils ont renoncé en raison de la violence des réactions ; Yatrène-caséine qui, employée à dose faible en évitant toute réaction générale chez 146 malades, a donné une guérison et soixante améliorations ; acto-protine et phyto-protine, dont l'activité est comparable. Au total, la protéinothérapie ne leur paraît pas susceptible de supplanter les traitements spécifiques et physiothérapiques dans les syndromes articulaires chroniques.

En raison de l'insuccès, assez fréquent, de la protéinothérapie, certains auteurs ont préconisé, dans les arthrites blennorragiques, l'emploi de traitements mixtes : peptone intraveineuse et vaccin (Gow) et surtout injections de lait associées à la vaccinothérapie gonococcique. CASSAN, WEISS, TANSARD, HUDELO, ROUX, ont obtenu ainsi de bons résultats. Ce dernier rapporte dix-huit observations : cinq formes aiguës guéries avec un bon résultat fonctionnel, dix formes subaiguës guéries ou simplement améliorées, trois arthrites chroniques non améliorées. Cet auteur pense, avec TANSARD, que le vaccin agit mieux sur les microbes mis en état de moindre résistance par le choc.

Rhumatisme articulaire aigu.

Dans la maladie rhumatismale, des succès sont enregistrés avec diverses techniques. LEPRETRE décrit un cas de maladie de Bouillaud salicylo-résistante, avec lésion cardiaque, dans

laquelle les injections de lait ont réalisé la disparition rapide des fluxions articulaires.

Par la caséine intramusculaire, ROCH a obtenu l'amélioration ou la guérison de 17 cas de rhumatismes articulaires aigus ou subaigus. L'effet thérapeutique de la caséinothérapie ne serait pas toujours en rapport, d'après lui, avec la réaction fébrile, pas plus qu'avec l'intensité des phénomènes sanguins.

NOLF, associant salicylate de soude et peptone intraveineuse, obtient ainsi la guérison des rhumatismes articulaires aigus salicylo-résistants.

ACCIDENTS ; CONTRE-INDICATIONS.

Les accidents, dans la protéinothérapie, demeurent exceptionnels, surtout dans les injections sous-cutanées ou intramusculaires. Cependant, PEHU et BERTOYE signalent la mort d'une femme de 74 ans, asthmatique, à la suite d'injections de lait : alors que la malade avait subi jusque-là sans aucune réaction inquiétante, plusieurs injections de lait, cinq minutes après une nouvelle injection intrafessière, elle meurt dans le collapsus. Les auteurs croient à l'introduction du lait dans une veine.

En effet, les chocs que déterminent les injections intraveineuses de protéines, peptone par exemple, ne sont point exempts de danger et le collapsus demeure toujours possible.

Aussi les contre-indications générales de la médication de choc, que nous avons rappelées à propos de la colloïdothérapie, doivent s'appliquer strictement à la protéinothérapie intraveineuse, dont les réactions sont certainement plus violentes que celles de l'argent colloïdal intraveineux. Chez les sujets supposés allergiques, on peut, avant d'instituer le traitement, éprouver la sensibilité par une cuti-réaction avec la protéine choisie.

MODE D'ACTION.

Certains auteurs croient à une augmentation de la proportion des anticorps contenus dans le sang, à une modification des

propriétés phagocytaires, à une activation des ferments sanguins.

Nous avons vu que la protéinothérapie, quelles que soient la substance et la voie d'introduction utilisées, détermine un choc, dont la crise hémoclasique, plus ou moins nette, est le témoin. C'est ce choc qui semble responsable des améliorations obtenues, de nombreux exemples nous l'ont prouvé et la majorité des auteurs le reconnaissent.

Médications de mécanisme discuté.

Il convient, avant de terminer ce chapitre, de citer deux médications utilisées dans les syndromes articulaires et qui s'apparentent, pour certains, à la protéinothérapie.

Abcès de fixation. — Il s'agit d'une méthode de pyothérapie aseptique que FOCHIER en 1891 préconisa dans l'espoir de dériver, de fixer le microbe pathogène au cours des septicémies.

Ce mode d'action ne saurait être retenu actuellement, car, si parfois on a pu retrouver dans l'abcès le germe de l'infection à combattre (RATHERY et BONNARD), dans la très grande majorité des cas le pus est stérile. Aussi peut-on penser que l'abcès agit en modifiant le milieu humoral par la résorption des protides désintégrés lors de sa formation : « On conçoit que l'abcès de fixation puisse réaliser des effets analogues à ceux que détermine l'injection dans l'organisme d'albumines hétérogènes. » (BOIDIN et TURPIN.)

Il est fort probable que ce mécanisme d'action n'est point le seul ; quoi qu'il en soit, il est intéressant de signaler les résultats obtenus par BOUCHUT, RAVAUULT et GUICHARD en 1933 : ils ont traité par l'abcès de fixation quatre cas d'arthrites gonococciques, surtout subaiguës, et ont enregistré un succès complet, deux très bons résultats mais temporaires, un échec. Il s'agit pour eux d'un procédé dérivé de la protéinothérapie.

Apicothérapie. — L'autre médication, d'application pratique relativement récente, repose sur l'emploi du venin d'abeilles.

L'action favorable de la piqûre des abeilles sur les « rhuma-

tismes » est connue depuis fort longtemps dans les campagnes et, dès 1858, DESMARTIS préconise l'application d'abeilles sur les régions douloureuses. TERC et KEITER, en 1914, étudient la méthode chez les polyarthritiques et en obtiennent des succès : ils utilisent la piqûre directe de l'abeille, l'apipuncture.

C'est LANGER qui le premier injecta du venin d'abeilles dilué. La préparation d'un produit constitué par une macération de dards d'abeilles (Apicosan, Apivène), injectable par voie sous-cutanée, a permis la mise en œuvre pratique du procédé.

WASSERBRENNER en 1928, après traitement de 121 névralgies ou arthralgies par injections sous-cutanées, intramusculaires ou intradermiques, dit avoir obtenu de très bons résultats. Dans 58 cas d'arthrites chroniques traitées par l'Apicosan, LOEBEL et SIMO en 1930 ont noté une guérison, huit grandes améliorations et trente améliorations nettes : à leur avis il s'agit d'une médication de choc.

La méthode d'Apicothérapie est perfectionnée par ROCH, par PERRIN et CUENOT ; LHERMITTE tout récemment, étudie ses effets dans le traitement des syndromes articulaires chroniques : chez treize malades, il a obtenu l'amélioration des douleurs dix fois. Pour lui, le venin d'abeilles n'agit pas par choc, mais grâce à son pouvoir neurolytique.

Si nous avons tenu à citer cette médication, c'est en raison de l'obscurité qui règne encore sur son mode d'action. Pour certains, le principe actif serait représenté par des alcaloïdes d'origine végétale. Le produit contiendrait une neurotoxine se fixant électivement sur les voies de conduction de la sensibilité douloureuse. D'après LHERMITTE, « l'introduction dans les muscles ou le pannicule sous-cutané qui avoisine les articulations ou les troncs nerveux douloureux, permet la fixation d'une partie du venin sur les ramifications nerveuses, et ainsi suspend les phénomènes algiques et les réactions vaso-motrices caractéristiques de l'inflammation ».

Cependant la fréquence des réactions focales observées après l'injection, tout comme dans les injections de protéines, permet de se demander s'il ne s'agit point en réalité d'une action de

choc ; l'injection sous-cutanée expliquerait l'absence de réaction générale nette. En tous cas, l'observation rapportée par TASSERIE montre qu'il existe, dans le venin de la guêpe, des substances, vraisemblablement protéiques, susceptibles de provoquer des chocs : il s'agit d'un sujet qui, vingt jours après une première piquûre, est piqué à nouveau par une guêpe ; il fait un choc anaphylactique tout à fait typique, avec cyanose, dyspnée, phénomènes asphyxiques, œdème du cou et des membres supérieurs, urticaire.

On s'est efforcé de réaliser une préparation privée de la plus grande partie de ses protéines, mais on ne peut les supprimer complètement, car la neurotoxine, isolée en Allemagne par LANGER et qui apparaît à la majorité des auteurs comme l'élément le plus actif du venin, est fixée sur des molécules d'albumine. On ne peut donc éliminer la possibilité d'une action de choc surajoutée, à côté du mécanisme neurolytique, sans doute prépondérant. L'étude humorale permettrait de conclure, si elle décelait les stigmates du choc colloïdoclasique.

II. — Autoprotéinothérapie.

Il est logique de donner ce nom à la thérapeutique qui utilise la réinjection des protéines du malade, contenues dans le sang total, le sérum sanguin ou dans des liquides dérivés du plasma, liquide articulaire, liquide de phlyctène. La distinction de l'autohémothérapie qui repose sur l'emploi du sang total, de l'auto-sérothérapie qui utilise le sérum, et de l'autoplasmothérapie qui injecte les liquides dérivés du plasma sanguin, facilite l'exposition des faits, mais ne doit nullement créer une séparation tranchée entre des méthodes tout à fait analogues.

HISTORIQUE.

Autohémothérapie. — En 1921, QUERY rapporte, au nom de WOLFF, d'heureux résultats obtenus par l'autohémothérapie

dans les arthrites blennorragiques. QUARENGLI, en 1926 étend la méthode à toutes les variétés d'arthrites infectieuses. DESCARPENTRIES essaie dans les arthrites la méthode thérapeutique qu'il préconise depuis 1926 et qui repose sur l'injection d'auto-sang hémolysé. HOFFHEINZ, HAVRANEK en 1927 traitent les complications articulaires de la blennorragie par l'injection de sang. Enfin, plus récemment, INGMAN emploie le sang hémolysé.; AUDIBERT, RIBAT et BEC (1933) associent l'injection de sang au vaccin de l'Institut Pasteur.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, c'est SORTER en 1926 qui étudie le premier l'autohémothérapie. En 1927, BALKOWSKI injecte le sang par voie intraveineuse et l'utilise en même temps que le salicylate de soude. L'autohémothérapie est ensuite employée dans la maladie de Bouillaud par ABESSALOMOFF, KARP, VEZER (1931), YUREV (1932).

GLAZKO en 1933 préconise l'emploi de sang et de sérum mélangé dans le rhumatisme articulaire aigu et les arthrites.

Autosérothérapie. — L'injection de sérum sanguin, employé par SPIETHOFF en 1913 dans les arthrites gonococciques, a été étudiée par BARRON (1917), DE BELLA (1922), PIREANGELI (1925).

Dans les polyarthrites chroniques, c'est LE FLOCH en 1930 qui a préconisé l'autosérothérapie. JOLTRAIN utilise le sérum iodé par voie intraveineuse.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, VASATURO étudie l'autosérothérapie en 1922 ; cette méthode est ensuite employée par ALFANO (1923), KEERMAEKERS (1925).

Autoplasmothérapie. — MAILLET le premier, en 1910, utilise la réinjection du liquide articulaire dans une arthrite gonococcique : BENASSON rapporte ce cas dans sa thèse de 1911. La même année, F. RAMOND traite ainsi plusieurs arthrites blennorragiques. Depuis lors la méthode se répand et de nombreux auteurs rapportent leurs observations : LOP (1912), CONSTANTINESCO, MAILLETTERRE (1913).

Puis elle semble tomber dans l'oubli jusqu'à ce que DUFOUR

l'étudie et se constitue son défenseur, avec ses élèves DEBRAY, THIERS, Mlle ALEXEIEVSKY (1920-1922). Citons, depuis lors, les observations de BALLENGER et ELDER (1921), de GRENIER, LAURENCE (1923), LAVANDERA (1924), SMITH (1925), MICHEL, GAUDIER (1926), EGERVARY (1930).

Enfin, l'injection de liquide de phlyctène, préconisée par BAILLON en 1911, puis par ARTAULT DE VEVEY en 1924 (lymphothérapie), a été surtout étudiée par PRÉAUT, dans sa thèse de 1926 sur l'exsudothérapie.

TECHNIQUES ET RÉSULTATS.

- A) Autohémothérapie.

La plupart des auteurs injectent le sang immédiatement après le prélèvement à la veine. Les doses préconisées sont très variées : en moyenne 20 centimètres cubes ; beaucoup utilisent des quantités plus élevées : 40 à 50 cc. de sang. La répétition des injections dépend du syndrome articulaire à traiter : elles sont quotidiennes dans les formes aiguës ou subaiguës — 2 à 6 injections au total. Dans les formes chroniques, il vaut mieux les répéter tous les deux jours, jusqu'au total de 10 à 12 injections. On peut d'ailleurs renouveler la série, après un intervalle de repos.

DESCARPENTRIES emploie le sang hémolysé ; il recueille 10 cc. de sang, qu'il hémolyse dans 20 cc. d'eau stérilisée : il injecte 10 cc. toutes les trois heures dans la journée.

Dans les arthrites aiguës, surtout gonococciques, l'autohémothérapie a souvent donné d'heureux effets (QUERY) ; mais HAVRANEK, qui a traité 14 cas, n'a obtenu que 28,2 pour 100 de guérisons vraies.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, SORTER place cette méthode au-dessus de toutes les autres médications. Deux ou trois injections de 40 cc. suffisent, d'après lui, à la guérison de la crise : les douleurs sont calmées presque aussitôt, la fièvre disparaît et les complications cardiaques sont évitées ou régressent. Dans les formes subaiguës, cinq ou six injections sont nécessaires, parfois dix, et le traitement dure deux à trois semaines.

B) *Autosérothérapie.*

PIERANGELI prélève cinq à cinquante centimètres cubes de sang ; après coagulation, le sérum est retiré, chauffé à 56 degrés pendant 35 minutes et injecté par voie intramusculaire. L'injection de 10 à 25 cc. est renouvelée tous les trois ou quatre jours, jusqu'au total de trois à quatre, dans les arthrites aiguës ; il emploie ensuite le vaccin antigonococcique. Par ce traitement, il a obtenu de bons résultats dans 14 cas d'arthrites gonococciques aiguës : réapparition des mouvements, disparition de la douleur et de la tuméfaction, chute thermique.

SPIETHOFF, DE BELLA, avaient aussi obtenu des succès, d'ailleurs inconstants, dans les mêmes formes d'arthrites.

LE FLOCH emploie l'autosérothérapie dans les arthrites chroniques : il prélève à jeun 20 cc. de sang dans un tube à essai stérilisé, qu'il obture avec une caspule métallique et conserve à l'abri de la chaleur et de la lumière ; 24 heures après, il recueille le sérum qu'il injecte par voie sous-cutanée aux doses progressives de $1/4$, $1/2$, $3/4$ de cc., soit au total 7 cc. introduits en 7 injections, quotidiennes. On peut recommencer ultérieurement une nouvelle série.

L'amélioration se produit pendant le traitement ou quelques jours plus tard. Les résultats qu'il a obtenus dans 100 cas d'arthrites chroniques, sont classés par lui de la manière suivante : deux aggravations, vingt et un résultats nuls, vingt-trois améliorations légères, trente-quatre améliorations importantes et vingt améliorations très importantes. A signaler que, parmi ces malades, cinquante-cinq avaient épuisé la liste des traitements connus.

Les *réactions* déterminées par l'injection intramusculaire de sang ou de sérum témoignent d'un effet de choc.

On observe des symptômes généraux débutant une à deux heures après l'injection : malaises, céphalée, légère diminution de la tension artérielle, leucopénie, ensuite fièvre modérée. Ces phénomènes durent en moyenne une à deux heures, puis le malade éprouve une sensation de bien-être ; la formule sanguine

montre alors une leucocytose, d'ailleurs discrète. Ces réactions sont très variables suivant l'affection traitée : elles sont plus nettes dans le cas d'affection aiguë.

Les symptômes locaux sont minimes ; quant aux réactions focales, elles sont caractérisées, après une exacerbation possible, par la sédation des douleurs articulaires. En somme, les réactions sont tout à fait comparables à celles de la protéinothérapie proprement dite.

La méthode est inoffensive : les seuls incidents observés résultent d'une exagération possible des phénomènes réactionnels ou de l'apparition d'effets déchaînants chez les prédisposés (urticairé, migraine, eczéma...). Les contre-indications sont donc limités et comparables à celles de la protéinothérapie intramusculaire.

Le *mode d'action* repose sur la production d'un choc, dont témoignent les signes de la crise hémoclasique, que, dès 1923, NICOLAS, GATÉ, DUPASQUIER et DUMOLLARD avaient mis en évidence : hypotension, leucopénie, modification du temps de coagulation et rutilance du sang veineux.

L'existence d'un choc s'explique par les qualités nouvelles acquises par le sang, même si l'extériorisation est très courte, en particulier du fait du pouvoir thromboplastique élevé des parois de la seringue et de l'aiguille. Si on emploie le sang hémolysé ou le sérum, les modifications se conçoivent encore plus facilement.

C) Autoplasmothérapie.

1) *Liquide articulaire*. — La méthode consiste à ponctionner l'articulation, et à réinjecter 10 à 20 cc. de liquide articulaire par voie sous-cutanée ou intramusculaire, au voisinage ou à distance de la jointure malade. La majorité des auteurs, avec DUFOUR ne tiennent pas compte de la nature du liquide, même purulent, ni de la présence de gonocoques. Les injections peuvent être répétées plusieurs fois à trois ou quatre jours d'intervalle.

Les résultats obtenus dans les arthrites gonococciques, à la suite de MAILLET qui n'avait eu qu'une légère amélioration, sont parfois très bons. Ainsi F. RAMOND rapporte cinq cas, dont deux pyarthroses qui ont guéri rapidement et sans ankylose par cette méthode.

LOP, après injection de 30 cc. de liquide, a observé dans une arthrite gonococcique avec épanchement énorme datant de dix-sept jours, la disparition de la fièvre et de la douleur ; l'épanchement ne s'est plus reproduit et l'application d'un appareil plâtré a permis la guérison définitive.

BALLENGER et ELDER, qui ont employé l'injection de liquide articulaire chez 28 malades, déclarent en 1925 qu'ils trouvent « inutile de recourir à tout autre traitement ».

DUFOUR recommande vivement la méthode : il rapporte avec DEBRAY trois guérisons, dont une dans un cas d'arthrite sub-aiguë ; avec THIERS et Mlle ALEXEIEVSKY, il cite trois observations dans lesquelles la guérison a été obtenue dans un délai de quatre jours à un mois sans reliquat articulaire. Mlle ALEXEIEVSKY, dans sa thèse, rapporte sept cas d'hydarthroses gonococciques guéries après une à quatre injections.

Plus tard, les heureux effets de la méthode sont signalés dans les observations de BONNAMOUR et SALLE, GRENIER, LAVANDERA, GAUDIER. À noter la communication de MICHEL, relatant un échec dans une arthrite aiguë. WERKHEIM a utilisé dans 26 cas les divers modes de protéinothérapie, en particulier la réinjection de liquide articulaire, et n'a obtenu absolument aucun résultat.

En somme, l'autoplasmothérapie articulaire peut fournir, dans certaines formes d'arthrites blennorragiques, de bons résultats, mais elle est inconstante dans ses effets. Elle n'entraîne aucun accident, mais trouve une limitation dans la nécessité d'un épanchement d'une part et la possibilité de ponctionner celui-ci d'autre part : la méthode ne s'applique pratiquement qu'aux grandes articulations (genou, cou de pied, poignet).

Son mode d'action, d'après DUFOUR, serait spécifique : il voit dans cette méthode le moyen d'additionner les effets de l'auto-

vaccinothérapie et ceux de l'autosérothérapie, le liquide articulaire renfermant à la fois des gonocoques et des anticorps entraînés dans l'article avec le plasma sanguin.

On peut faire remarquer cependant que, dans les cas traités et guéris par RAMOND, le pus articulaire injecté ne contenait pas de gonocoques : donc la possibilité d'une vaccinothérapie semble bien hypothétique. La majorité des auteurs pensent avec ACHARD que la méthode agit par choc, comme une protéinothérapie banale.

2) *Liquide de phlyctène*. — PREAUT, après BAILLON et ARTAULT DE VEVEY, étudie l'exsudothérapie, méthode consistant à réinjecter au malade le contenu de phlyctènes produites par l'application d'un vésicatoire sur les téguments.

Le traitement est inoffensif à condition de vérifier l'intégrité rénale et d'espacer les injections : l'intervalle qu'il recommande est de 18 jours. Il a expérimenté l'exsudothérapie chez 53 malades atteints d'arthrites gonococciques : il a enregistré 26 guérisons, 13 améliorations nettes, 6 améliorations moins marquées, 3 récides et 5 échecs. Les formes traitées étaient très diverses : la méthode lui paraît tout à fait supérieure dans les hydarthroses ; dans les formes chroniques elle peut donner des résultats, quoique très inconstants ; dans les formes aiguës, elle guérit.

Le mode d'action s'explique par le choc protéique, auquel les articulations sont particulièrement sensibles — mais il s'y ajouterait une activité supplémentaire « en rapport avec les réactions sérologiques spécifiques à l'égard du microbe traité, développées dans l'organisme du porteur ».

III. — Sérothérapie.

(Hétéroprotéinothérapie spécifique ou banale.)

Nous avons indiqué rapidement au début du chapitre les raisons qui nous ont conduit à étudier dans la protéinothérapie

l'emploi des sérums thérapeutiques. Nous y reviendrons plus longuement lorsque nous discuterons le mode d'action de la sérothérapie.

C'est dans le traitement des arthrites gonococciques que les sérums, spécifiques ou non, tiennent de beaucoup la plus grande place ; dans les autres variétés d'arthrites et dans le rhumatisme articulaire aigu, l'emploi de cette médication est très réduit, en raison de l'ignorance qui règne encore, dans la plupart des cas, sur l'étiologie de ces syndromes.

Deux sortes de notions ont conduit à la sérothérapie des arthrites : d'une part la conception classique de l'immunisation par le sérum spécifique, apportant des anticorps préformés dans l'organisme d'un animal ; d'autre part des constatations empiriques, témoignant de la possibilité d'une action thérapeutique par un sérum quelconque, spécifique ou banal, sur des accidents articulaires. Nous allons voir comment ces deux concepts, l'un théorique, l'autre pratique, en apparence contradictoires, dominent toute la question de la sérothérapie.

Nous envisageons successivement l'étude des sérums non spécifiques, puis des sérums spécifiques, en l'espèce le sérum anti-gonococcique. Il est évident que dans une question aussi vaste, nous nous bornons à retenir les faits qui paraissent se rattacher au sujet de cette étude, et qui présentent un intérêt indéniable dans le problème général de la spécificité des thérapeutiques biologiques : sérothérapie et vaccinothérapie.

A. — Sérothérapie non spécifique.

1) SÉRUM ANTIMÉNINGOCOCCIQUE.

Il est fréquent de voir se modifier successivement les conceptions qui justifient l'emploi d'une thérapeutique et expliquent ses résultats : ce fut le cas pour la sérothérapie antiméningococcique dans les arthrites blennorragiques.

A la suite de la découverte de l'immunisation passive au moyen d'anticorps préformés, introduits dans l'organisme malade, et de la préparation par ROUX et YERSIN du sérum antidiphté-

rique, on chercha à réaliser un sérum spécifique contre la blennorragie. Les Américains TORRY et ROGERS, en 1906 préparent à partir du lapin, puis du mouton, un sérum antigonococcique ; celui-ci est expérimenté en Amérique et, à côté de statistiques tout à fait défavorables, PARSCHÉ et SWINBURNE réunissent 25 résultats heureux sur 29 cas d'arthrites blennorragiques ainsi traitées.

Mais en France la difficulté de se procurer ce sérum empêche les essais thérapeutiques. Aussi, en 1909, se basant sur les similitudes qui rapprochent gonocoque et méningocoque, PISSAVY et CHAUVER essaient le sérum antiméningococcique de Flexner dans le traitement des arthrites blennorragiques. Ils obtiennent la guérison rapide de deux arthrites pseudo-phlegmoneuses du genou après trois injections sous-cutanées de 20 cc. de ce sérum. Ils notent l'élévation thermique et la recrudescence douloureuse qui succèdent à chaque injection et signalent l'existence d'une véritable crise, thermique, sudorale et urinaire, coïncidant avec la disparition des phénomènes fluxionnaires.

Dès lors, la méthode est utilisée par de nombreux auteurs non seulement dans les arthrites, mais aussi dans toutes les complications gonococciques et même dans l'urétrite simple. Citons quelques observations qui se rapportent aux complications articulaires : STROMINGER publie un cas d'arthrite phlegmoneuse traitée avec succès par ce sérum (1909). Dans cinq mono-arthrites gonococciques aiguës ou subaiguës, RAMOND et CHIRAY (1910) obtiennent par injection de 20 cc. de sérum antiméningococcique de Dopter en une ou deux fois, la disparition de la douleur et des signes de fluxion : ils notent une ankylose résiduelle, légère chez trois malades, persistante chez deux autres traités tardivement. A remarquer qu'ils ont employé dans quelques cas le sérum en injection intra ou péri-articulaire.

En 1911, PISSAVY et RENDU communiquent un échec de cette méthode dans un cas d'arthrite gonococcique suppurée. La même année, CEALIC et STROMINGER dans une arthrite purulente du genou, GUICHARD dans deux polyarthrites et une arthrite suppurée du coude, obtiennent de bons résultats. Moscou a guéri

10 cas avec quatre injections de 20 cc. de sérum pour chaque malade. BENASSON rapporte dans sa thèse deux succès obtenus par BRIN et MAILLET dans des poly-arthrites gonococciques. NOGUÉS, UTEAU, étudient le traitement des complications de la blennorrhagie par ce sérum. BARBE communique en 1913 les bons résultats qu'il a obtenus chez 5 malades porteurs d'arthrites gonococciques.

Quatre injections de 20 cc. de sérum antiméningococcique permettent à LASSERRE de guérir une arthrite aiguë du poignet. MALLETERRE dans sa thèse, a recueilli cinq observations d'arthrites traitées par cette méthode, avec laquelle il a enregistré deux guérisons, trois améliorations et un insuccès. SALLE apporte, dans sa thèse, huit observations d'arthrites gonococciques avec amélioration importante ou guérison dans tous les cas par le sérum : il fait des injections sous-cutanées de 5 cc., au nombre de 3 à 5 en moyenne.

HERESCO et CEALIC, HEITZ-BOYER, STEPHEN CHAUVET et LÉGER publient des travaux sur la question.

L'efficacité du sérum antiméningococcique dans les arthrites blennorrhagiques semble donc démontrée par toutes ces observations. SALLE en avait colligé 39 cas dans sa thèse, dont 21 guérisons, 9 grandes améliorations, 6 améliorations nettes et 3 insuccès seulement. Au contraire, dans le traitement des autres complications de la blennorrhagie (épidymite, métrite, septicémie...), cette médication ne semble pas avoir donné de résultats concluants.

Dans la suite cependant, ce sérum fut abandonné au profit d'autres thérapeutiques soi-disant spécifiques : sérum de Sterian, sérum de Nicolle et surtout vaccin de Nicolle. C'est en 1920 seulement que la méthode trouve un regain de faveur auprès de quelques cliniciens : Louis RAMOND, dans une leçon à l'hôpital Tenon, rapporte les heureux résultats, en particulier la sédation des douleurs, qu'il a obtenus par l'emploi du sérum antiméningococcique dans les formes pseudo-phlegmoneuses d'arthrite blennorrhagique ; il complète la guérison par des injections de vaccin antigonococcique.

NETTER a également obtenu des succès, qu'il rappelle en 1921, au cours d'une communication sur l'emploi de la sérothérapie non spécifique dans le traitement des arthrites aiguës. FROEMSDORFF en 1922 traite aussi les polyarthrites blennorragiques par ce même sérum.

Au congrès de chirurgie de 1926, OLTRAMARE indique que les 41 cas traités par le sérum antiméningococcique représentent les meilleurs de sa statistique, portant sur 106 malades.

BRESSOT en 1926 emploie ce sérum en injections intra-articulaires : les réactions sont très violentes, mais les résultats sont bons.

PLIQUE, dans sa thèse de 1935, publie huit observations d'arthrites gonococciques, recueillies en majorité dans le service de RAMOND. Le sérum antiméningococcique a été employé seul ou associé au dmegon : dans tous les cas, d'heureux résultats ont été enregistrés, en particulier toutes les formes pseudo-phlegmoneuses ont guéri. L'auteur a groupé tous les cas publiés d'arthrites blennorragiques, traitées par le sérum antiméningococcique, ce qui représente au total, y compris ses observations personnelles, 46 cas. Ils se répartissent de la manière suivante :

9 formes arthralgiques.....	5 guérisons, 4 grandes améliorations.
7 formes hydarthrosiques.....	3 guérisons, 2 améliorations, 2 échecs.
7 formes polyarticulaires.....	3 guérisons, 1 amélioration légère, 3 échecs.
3 arthrites suppurées.....	2 guérisons,..... 1 échec.
20 formes pseudo-phlegmoneuses	14 guérisons, 6 améliorations.

Les effets de la méthode semblent donc très appréciables, surtout dans les arthrites gonococciques à forme pseudo-phlegmoneuse, dont on connaît la gravité et l'évolution fréquente vers l'ankylose. Mais les résultats sont loin d'être toujours aussi brillants que le laissent supposer les observations rapportées. La plupart de ces malades, dit PARAF, « ont été injectés tardivement, après que d'autres traitements avaient déjà été tentés ; l'amélioration porte surtout sur les symptômes subjectifs (douleurs) et n'a été obtenue le plus souvent qu'après un nombre considérable d'injections... ».

D'autre part BERNARD, dans sa thèse, signale la possibilité d'accidents : accidents précoces, graves et même mortels ; accidents tardifs, qui sont surtout des accidents septiques...

La technique, telle qu'on peut la décrire avec la majorité des auteurs qui ont utilisé cette méthode, est très simple : le sérum antiméningococcique polyvalent est injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire, soit à petites doses répétées, 5 à 10 cc. tous les deux jours (SALLE), soit à fortes doses rapprochées, 30 à 40 cc. deux ou trois jours de suite (RAMOND et PLIQUE). BRESSOT préconise l'injection intra-articulaire : il injecte, après avoir retiré autant de liquide, 20 à 30 cc. dans le genou, 8 à 10 cc. dans le coude et 4 à 5 cc. dans le poignet ; l'injection peut être renouvelée.

Les réactions observées, en laissant de côté les accidents sériques ou anaphylactiques, sont : des phénomènes locaux, douleur passagère au point d'injection — des phénomènes généraux, en particulier une ascension thermique, — enfin et surtout des phénomènes focaux, avec exacerbation des douleurs dans l'articulation malade.

L'action du sérum est triple : action analgésique très marquée, action antithermique, action sur les phénomènes inflammatoires.

Le problème qui demeure toujours en suspens est celui du mécanisme de l'action thérapeutique du sérum. On sait que PISSAVY et CHAUVET ont eu l'idée de l'utiliser, en raison des analogies nombreuses qui existent, dans les caractères morphologiques et culturels, entre gonocoque et méningocoque : pour eux, ce sérum présentait une action spécifique. PINTO a étudié chez l'animal, le pouvoir préventif et curatif du sérum antiméningococcique vis-à-vis du gonocoque : il conclut à l'existence d'une étroite parenté entre ces germes qui, pour lui, seraient les deux formes d'un même diplocoque, adapté soit au liquide céphalo-rachidien : le méningocoque, soit aux sécrétions urétrale et vaginale : le gonocoque. Par contre, PARAF, dans des expériences chez l'animal, a constaté que le sérum antiméningococcique n'agissait aucunement sur les lésions déterminées par le gonocoque.

Nombreux sont les auteurs qui déniaient toute spécificité à cette médication. NOGUÉS pense que l'élévation thermique due à l'injection sérique tue les gonocoques : nous retrouverons cette théorie basée sur la thermolabilité de ce germe, à propos du rôle de la pyrétothérapie dans la blennorrhagie. Mais elle invoque, semble-t-il, un mécanisme trop simpliste ; d'ailleurs l'élévation thermique est souvent de faible importance et atteint à peine 38°5, lorsque l'arthrite ne s'accompagne pas auparavant de fièvre.

Il est fort vraisemblable que la sérothérapie antiméningococcique ne constitue qu'une des modalités de la protéinothérapie. Ce qui le prouve, c'est l'analogie des réactions observées et des améliorations obtenues dans les deux sortes de médications. Il est important de constater par ailleurs que le sérum antiméningococcique ne possède aucune influence sur l'urétrite elle-même et ne donne, pour les autres complications, qu'une amélioration tout à fait aléatoire et incomplète. Ce traitement fait donc preuve d'une électivité d'action sur les complications articulaires, qui cadre mal avec l'idée d'une spécificité bactériologique.

Les partisans de la spécificité invoquent l'observation de HERESCO qui remarque, dans une arthrite pseudo-phlegmoneuse, l'absence d'amélioration après trois injections de sérum de cheval, alors que le sérum antiméningococcique entraîne ultérieurement la guérison. Il faut d'abord noter que l'auteur indique une légère diminution des douleurs, après la troisième injection de sérum équin. Ensuite et surtout, ceci prouve tout au plus, à notre sens, que le sérum de cheval n'a point donné de choc ou n'a donné qu'un choc très fruste, auquel correspondait la sédation partielle des douleurs, alors que le sérum méningococcique a réalisé une perturbation humorale suffisante pour résoudre la fluxion articulaire.

D'un autre côté, il semble difficile d'admettre l'action sur le gonocoque de sérums antiméningococciques qui, on le sait, perdent leur efficacité d'une variété de méningocoque à l'autre.

Enfin nous verrons dans la suite que le sérum antigono-

coccique n'a donné, dans les arthrites blennorragiques, que des résultats tout à fait minimes et aléatoires, jusqu'au jour où on a eu l'idée de l'introduire par voie intra-articulaire ou intra-veineuse, c'est-à-dire lorsque son injection a réalisé un choc important. Il semble paradoxal d'attribuer les bons résultats que fournit parfois le sérum antiméningococcique à une hypothétique spécificité, alors qu'un sérum de préparation véritablement spécifique, se montre, introduit par la même voie, dépourvu d'effets thérapeutiques.

2) SÉRUM ANTISTREPTOCOCCIQUE.

FENWICK et PARKINSON en 1906, DAWSON en 1907 utilisent le sérum antistreptococcique dans le traitement des arthrites blennorragiques ; mais ces auteurs l'emploient le plus souvent en injections intrarectales.

En 1914, NICOLL préconise l'utilisation de ce sérum par voie sous-cutanée dans les arthrites chroniques, mais c'est surtout dans le rhumatisme articulaire aigu que le sérum streptococcique fut expérimenté, en particulier en Italie ; il est fort vraisemblable que, dans la pensée des auteurs qui le préconisèrent, il s'agissait d'une médication spécifique : le streptocoque a été considéré en effet par certains comme le microbe responsable de la maladie rhumatismale. ROSICA (1920), BILOTTA (1921), PIREKA, VIOLA (1922) furent les principaux défenseurs de cette méthode.

Nous avons simplement signalé ces essais thérapeutiques, qui n'eurent point grand avenir, pour indiquer que les résultats obtenus par les auteurs précités s'expliquent vraisemblablement par une action de choc : il s'agit d'une variété de protéinothérapie.

Cependant nous verrons, en étudiant la bactériothérapie du rhumatisme articulaire aigu, que LOEPER et DEGOS ont obtenu de bons résultats par l'emploi du vaccin antistreptococcique chez les malades qu'une intradermo-réaction révélait sensibilisés vis-à-vis de ce microbe. Ces auteurs arrivent à dénier toute spécificité à la maladie rhumatismale, qu'ils considèrent comme

une réaction polyarticulaire traduisant un état d'hypersensibilité à l'égard de divers microbes. Si l'on admet cette conception, la sérothérapie antistreptococcique peut alors présenter une certaine spécificité d'action chez les malades dont le rhumatisme relève d'une allergie streptococcique.

Il nous suffira de signaler d'autre part que certains auteurs ont utilisé dans le traitement de l'arthrite blennorragique, le *sérum antidiphthérique* (PASTEAU, BROWER). RAVAUT l'a employé sans succès.

3) SÉRUMS POLYMICROBIENS.

REENSTIERNA en 1920, utilise un sérum préparé au moyen de gonocoques et de bâcilles typhiques. Celui-ci lui aurait permis de guérir les arthrites gonococciques « en deux semaines au maximum ».

Mais le sérum polymicrobien qui eut sans conteste le plus de succès dans le traitement de la gonococcie, fut le *sérum de STÉRIAN*. Ce sérum était préparé en injectant à des chevaux, après dilution, le pus urétral d'une vingtaine de malades atteints d'urétrite gonococcique aiguë.

BINET, dans sa thèse de 1921, rapporte quatre observations de mono ou polyarthrites blennorragiques, guéries par ce sérum : il pratique en moyenne quatre à cinq injections sous-cutanées de 15 à 20 cc. de sérum tous les deux ou trois jours ; les réactions locales et générales observées étaient vives avec élévation thermique fréquente, et l'amélioration très rapide. ASSEMAT, en 1923, réunit 8 observations d'arthrites gonococciques à forme hydarthrodiale ou pseudo-phlegmoneuse, dont il a obtenu la guérison par la même méthode. La même année, CLERC et PERROCHAUD, MERKLEN et MINVIELLE, STÉRIAN, COUVELAIRE rapportent à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, le résultat de leur expérimentation et reconnaissent l'efficacité de ce sérum. STÉRIAN groupe 63 arthrites traitées, jusqu'en 1923, avec 55 guérisons et 8 échecs (82 % de succès).

Dans leur rapport de 1923, MINET et DEBAINS sont beaucoup

moins enthousiastes : « Il est impossible, disent-ils, de faire une différence vis-à-vis du gonocoque ou d'un microbe quelconque entre un sérum équin normal et le sérum Stérian ; ainsi en a jugé la Commission des sérums qui a refusé l'autorisation de fabriquer et de délivrer un sérum équin sous le nom de sérum spécifique antigonococcique polymicrobien ».

Qu'est-ce à dire, sinon qu'il s'agit tout simplement d'une protéinothérapie banale qui, dans certains cas, peut fournir des succès à condition de provoquer une réaction de l'organisme. Deux faits viennent à l'appui de cette opinion.

D'une part les observations de LE FUR (1924), qui rapporte deux cas d'arthrites gonococciques rebelles, guéries par injection intra-articulaire de sérum de Stérian, après échec par voie sous-cutanée : il a fallu avoir recours à un mode d'introduction spécial qui a provoqué, l'auteur le note, une vive réaction, pour que l'amélioration se manifeste.

D'autre part, on a pu obtenir par le sérum de cheval normal, des effets comparables, quoique très inconstants : SMITH, LUTHEIN (1916) ont utilisé avec succès cette médication dans les arthrites, en particulier de nature gonococcique.

En somme, il était intéressant de faire remarquer que les sérums les plus variés avaient été utilisés dans le traitement des affections articulaires, et parfois avec un succès tel que les promoteurs de la méthode se persuadaient de sa spécificité.

B. — Sérothérapie dite spécifique.

(SÉRUM ANTIGONOCOCCIQUE.)

Les constatations qui précèdent nous permettront de mieux comprendre l'histoire de la sérothérapie spécifique antigonococcique, que nous allons maintenant étudier, en nous bornant dans ce vaste chapitre, à mettre en valeur les points qui se rattachent à la question qui nous occupe.

Sérothérapie sous-cutanée et intramusculaire. — Nous avons

vu que, dès 1906, ROGERS avait préparé un sérum antigonococcique, qui fut utilisé en Amérique dans les arthrites blennorragiques, cependant qu'en France on employait, faute de sérum spécifique, un sérum antiméningococcique. Ensuite la préparation d'un sérum spécifique par NICOLLE, permit l'essai de cette médication en France sur une large échelle. Dès le début, on remarque une grande irrégularité dans les résultats obtenus, et la proportion d'échecs reste toujours considérable. On peut citer l'opinion peu encourageante de BAZY : « Bien que je l'aie utilisée avec toute la foi et toute la conscience nécessaires, je n'ai encore obtenu aucun succès de l'usage de la sérothérapie antigonococcique dans le rhumatisme blennorragique. » Telle est, à quelques exceptions près, la pensée de la majorité des auteurs, tant que le sérum est utilisé par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Sérothérapie intra-articulaire. — DEBRÉ et PARAF, dès 1913, prouvent la valeur de la sérothérapie en injections locales. Raisonnant par analogie avec la sérothérapie antiméningococcique, dont l'emploi dans la méningite cérébrospinale n'avait donné que des résultats déplorables jusqu'au jour où FLEXNER avait montré la nécessité d'introduire le sérum directement dans le liquide céphalo-rachidien, ils posent le principe que « le sérum doit être injecté au lieu même où pullulent les microbes ». Ils démontrent l'action du sérum local sur l'ophtalmie gonococcique expérimentale du lapin. Etendant cette notion à toutes les complications gonococciques, ils affirment dès lors la nécessité d'introduire le sérum directement dans les articulations malades.

PARAF, dans sa thèse de 1919, décrit la technique et les résultats obtenus. Il ponctionne l'articulation, la vide de son liquide et injecte une quantité de sérum inférieure ou égale à celle du liquide retiré. « Dans le genou, dit-il, nous avons généralement injecté de 20 à 40 cc., de 10 à 20 cc. dans l'épaule, de 2 à 5 cc. dans le poignet ou le cou-de-pied. » En moyenne on pratique trois à quatre injections, tous les jours ou tous les deux jours. Il faut noter d'ailleurs que PARAF adjoint souvent à cette médi-

cation, la sérothérapie antigonococcique intraveineuse. Enfin le sérum employé est celui de l'Institut Pasteur (sérum de NICOLLE).

Les réactions observées sont très vives : réactions articulaires et réactions générales ; les résultats sont bons, d'après l'auteur. D'ailleurs la confirmation de ces succès est apportée par de nombreuses communications : en 1921 LEMIERRE et DESCHAMPS, RIBIERRE, CÉTINGER et DEGUINGUAND, LAROYENNE ; en 1922, AUVRAY, WEILL-HALLÉ et TURPIN, MICHON.

Cependant les échecs ne manquent point : HARTMANN (1920), LENORMANT (1921), DUJARIER et M.-P. WEIL (1923), BEZANÇON, WEIL et WEISSMAN-NETTER (1923), en relatent quelques cas.

Donc cette sérothérapie intra-articulaire qui, signalons-le, voit son champ d'application réduit aux arthrites avec épanchement dans des articulations dont la ponction est possible, peut fournir de très bons résultats, très rapides, mais inconstants.

D'autre part, en dehors des phénomènes généraux souvent impressionnants, on peut observer des accidents sériques très pénibles. La réaction articulaire peut être très violente et aboutir au développement d'une arthrite sérique, comme l'ont signalé MICHON, puis BAZY ; après trois ou quatre injections l'article se tuméfie notablement et devient très douloureux, des signes généraux apparaissent : fièvre, vomissements. On est obligé de ponctionner l'articulation et les douleurs, par leur acuité, peuvent poser une indication opératoire.

Quel est le mode d'action ? L'idée qui a conduit à cette méthode, nous l'avons dit, est celle de mettre le sérum en contact direct avec les germes et de lui permettre ainsi d'exercer ses propriétés antimicrobiennes spécifiques. Il faut remarquer plusieurs faits :

a) D'abord l'existence de vives réactions, qui revêtent l'allure clinique caractéristique du choc protéique : dyspnée, frissons, hyperthermie, vomissements, et qui sont parfois très marquées comme dans l'observation rapportée par LAROYENNE, dans laquelle le résultat thérapeutique fut d'ailleurs très bon.

b) Ensuite le caractère des améliorations ou guérisons obtenues.

nues qui, nous l'avons signalé, sont rapides, mais inconstantes.

c) Enfin et surtout, la remarquable efficacité que peuvent présenter les sérums non spécifiques introduits par la même voie. BRESSOT, rappelons-le, a observé de très bons effets par le sérum antiméningococcique intra-articulaire. NETTER qui, en 1921, a relaté quelques cas de guérisons obtenues avec des sérums banaux, s'exprime en ces termes : « Les arthrites suppurées peuvent être rapidement et définitivement guéries par des injections intra-articulaires de sérum non spécifique. » Il en conclut « que les effets locaux d'un sérum spécifique ne doivent pas toujours être exclusivement attribués aux anticorps qu'il renferme ».

Sérothérapie intraveineuse. — Dès 1914, CORBUS signalait les heureux effets du sérum intraveineux dans 24 cas d'arthrites gonococciques. PELLOTIER dans sa thèse de 1920, rapporte 13 guérisons après trois à quatre injections intraveineuses de 40 cc. de sérum de l'Institut Pasteur.

Mais c'est surtout RAVAUT qui a préconisé cette méthode. En 1921 son élève RYCKEWAERT étudie dans sa thèse quatre observations, dont une polyarthrite datant de quatre mois, illustrant les remarquables effets de cette thérapeutique. LANGLOIS la même année, publie une guérison tout à fait démonstrative. RAVAUT et DUCOURTIOUX en 1927 étudient la méthode et résument leurs observations, au nombre de 10. SIMON, dans sa thèse de 1927, apporte enfin cinq cas de LEMIERRE.

La technique, fixée par RAVAUT et DUCOURTIOUX, est la suivante : ils emploient le sérum de NICOLLE, qu'ils injectent très lentement (20 à 30 minutes), dilué à 10 % dans du sérum physiologique, à la dose moyenne de 40 cc., dose d'ailleurs extrêmement variable suivant les réactions du sujet. L'injection intraveineuse préalable de 1 à 2 cc. de sérum dilué est une bonne précaution ; les injections sont répétées tous les deux jours, trois à six au total.

Les réactions observées sont très vives : le frisson, qui survient une demi-heure environ après l'injection, est très violent ; on note l'accélération du pouls. Cette première phase s'accompagne assez souvent de congestion de la face, de céphalée, de prurit et d'urticaire. Parfois même on observe un état de collapsus alarmant, qui nécessite l'emploi de toni-cardiaques. Dans une deuxième phase, la température s'élève aux environs de 40° souvent même au-dessus (40°5, 41°) et cet accès fébrile dure environ 3 heures. Il est indispensable, au cours du traitement, de surveiller attentivement le cœur et la tension artérielle.

Les résultats obtenus dans les formes récentes comportent d'abord une sédation complète et immédiate de la douleur, après exacerbation préalable possible, puis la résorption des exsudats : la méthode permet ainsi le massage et la mobilisation précoces.

Dans les formes chroniques, le sérum peut donner des améliorations importantes, surtout s'il existe des poussées fluxionnaires. La sérothérapie intraveineuse ne peut agir sur l'ankylose, les rétractions capsulaires ou l'atrophie musculaire, mais elle atténue les douleurs, facilite la disparition des exsudats, apaise les poussées et rend la mobilisation de plus en plus facile.

RAVAUT et DUCOURTIOUX rapportent 10 observations confirmant ces résultats. SIMON a étudié 5 cas, dont 2 polyarthrites aiguës, une pyarthrose grave et deux arthrites subaiguës qui ont grandement bénéficié du sérum intraveineux.

Cependant tous les auteurs n'ont point obtenu d'aussi bons résultats : dès 1928, MONDOR signalait trois arthrites gonococciques traitées sans aucun succès par cette méthode et insistait sur les dangers que présentaient ces chocs, susceptibles d'entraîner des phénomènes de collapsus. Dans la thèse de Mlle LAMY, on trouve relaté un échec dans un cas de coxite gonococcique. De même DONERO, dans sa thèse sur la diathermie dans les arthrites blennorragiques, signale trois cas d'arthrites traitées sans grand succès par la sérothérapie intraveineuse.

En tous cas, les contre-indications sont celles des chocs vio-

lents, telles que nous les avons étudiées à propos de la colloïdothérapie intraveineuse.

Le mode d'action, pour RAVAUT et DUCOURTIOUX, est spécifique, mais, ajoutent-ils, « les chocs qu'il provoque nous paraissent un adjuvant utile ». SIMON remarque de même que les malades chez lesquels on n'observe pas de réaction générale, guérissent beaucoup moins facilement. RYCKEWAERT rapporte un cas de polyarthrite gonococcique dans lequel les premières injections n'entraînant aucune réaction, n'amènent point d'amélioration, alors que les injections ultérieures, réalisant un choc très violent, provoquent la guérison.

Il est incontestable que la méthode entraîne des chocs très intenses, que ses résultats sont tout à fait comparables par leur rapidité et leur inconstance à ceux des autres médications de choc non spécifique. Il faut noter d'autre part ce que dit PARAF dans sa thèse : « On ne peut espérer agir par cette voie sur les articulations malades. Comme nous l'avons montré expérimentalement, l'injection intraveineuse de sérum ne modifie en aucune façon l'évolution de l'ophtalmie gonococcique du lapin, et nous avons pu nous convaincre que le sérum injecté dans la circulation générale ne pénétrait qu'en quantités absolument infimes, et d'une façon très tardive dans les articulations même enflammées. »

D'ailleurs cette méthode soi-disant spécifique demeure absolument sans action, exactement comme les médications de choc banales, sur l'urétrite gonococcique.

On ne saurait enfin oublier l'absence d'efficacité de la sérothérapie sous-cutanée, même à très hautes doses : 360 cc. de sérum en huit jours sans résultat dans une observation de la thèse de PARAF, alors que, chez le même malade, l'injection intraveineuse ultérieure a eu une action remarquable.

En résumé, toutes ces méthodes sérothérapiques comportent dans leur mécanisme d'action, une part plus ou moins grande de choc banal ; les sérums dits spécifiques n'ont pas plus d'efficacité que les sérums banaux, par voie sous-cutanée ou intra-

musculaire. Seule l'administration intra-articulaire ou intraveineuse, fréquemment génératrice de chocs très violents, procure des améliorations souvent remarquables, mais inconstantes, et d'ailleurs susceptibles d'être réalisées avec des sérums non spécifiques.

CONCLUSIONS

La protéinothérapie est une thérapeutique de choc. Ses modalités peuvent être groupées suivant deux classifications.

1) On peut distinguer trois variétés suivant qu'on utilise :

des protéines banales,
des protéines spécifiques,
des protéines du malade.

C'est la distinction que nous avons adoptée, pour la commodité de l'exposition. Mais nous avons vu que toutes les protéines donnent sensiblement les mêmes réactions et les mêmes résultats, lorsqu'elles sont injectées par la même voie et à une dose comparable — que d'autre part les effets thérapeutiques dépendent, non point de la nature, spécifique ou non, de la protéine, mais des réactions obtenues.

La spécificité du sérum gonococcique semble, de ce fait, très aléatoire. C'est seulement par certains modes d'injection, générateurs de chocs violents, qu'il se révèle actif. Si l'on veut conserver aux sérums une certaine spécificité, on peut leur reconnaître une aptitude plus grande, en quelque sorte élective, à produire des chocs curateurs, lorsqu'ils sont introduits dans un organisme déjà agressé par le microbe qui a servi à leur préparation. On est donc loin de la spécificité presque absolue d'ordre immunologique.

Un mécanisme identique pourrait conférer aux protéines issues du milieu intérieur du malade, une certaine électivité d'action. Nous retrouverons cette conception humorale de la spécificité

à propos de la vaccinothérapie, pour laquelle elle est beaucoup plus nette. Dans la sérothérapie, elle est, même envisagée sous cet angle, tout à fait hypothétique.

2) Aussi serait-il préférable d'adopter une classification plus rationnelle, qui opposerait la protéinothérapie sous-cutanée ou intramusculaire, responsable de chocs atténués, à la protéinothérapie intraveineuse ou intra-articulaire, génératrice de chocs violents.

Effectivement les résultats thérapeutiques, liés aux réactions, sont beaucoup plus nets dans le second cas : dans les formes aiguës et même subaiguës d'arthrites infectieuses, surtout d'origine gonococcique, très fréquemment la guérison est ainsi réalisée ; dans les syndromes articulaires chroniques, les effets parfois très bons, sont inconstants. Par contre le danger de ces chocs est réel : la possibilité de collapsus, nécessitant une surveillance constante du malade, limite singulièrement le champ d'application de cette méthode. La voie articulaire a de plus contre elle le danger d'arthrites sériques et voit d'autre part son utilisation réduite aux grandes articulations.

La protéinothérapie sous-cutanée ou intramusculaire, inoffensive dans la majorité des cas et d'application facile, ne donne malheureusement que des résultats aléatoires et incomplets, même par l'emploi des protéines du malade ou des sérums dits spécifiques.

CHAPITRE III

BACTÉRIOTHÉRAPIE

La bactériothérapie est une méthode thérapeutique utilisant les germes microbiens dans un but curatif : seul leur emploi par voie parentérale fera l'objet de notre étude. L'application de la bactériothérapie aux syndromes articulaires repose sur deux sortes de notions :

1) WRIGHT, en 1903, utilise les vaccins dans le traitement des maladies infectieuses : « L'idée qu'une région de l'organisme, non encore infectée, et par conséquent inactive peut, sous l'influence d'un vaccin, être amenée à porter secours aux régions infectées, est l'idée qui a conduit à la vaccinothérapie. » (WRIGHT)

C'est BRUCK, en 1906, qui prépare le premier vaccin anti-gonococcique : l'arthigon. S'inspirant des conceptions de WRIGHT, il l'expérimente dans le traitement de la blennorragie et en particulier des complications articulaires : il en obtient de bons résultats. Dès lors, de multiples vaccins gonococciques sont réalisés et largement utilisés dans les arthrites blennorragiques.

Mais l'explication initiale de WRIGHT a soulevé de nombreuses objections. Ces objections, surtout théoriques au début, ont reçu une confirmation pratique par la mise en valeur de deux faits essentiels :

— la possibilité d'une action thérapeutique de vaccins non spécifiques ;

— le contraste entre les résultats inconstants et incomplets donnés par le vaccin antigonococcique intramusculaire ou sous-cutané et les effets remarquables souvent obtenus par l'emploi des voies d'introduction réalisant un choc intense.

Nous reviendrons en détail sur ces notions ; elles justifient dès maintenant le remplacement du terme de vaccinothérapie par celui de bactériothérapie, qui a l'avantage de ne point préjuger du mode d'action, et surtout de ne point associer l'idée d'une thérapeutique curative et la notion de vaccination, à laquelle doit s'attacher une signification exclusivement préventive. Le seul cas dans lequel on pourrait parler de vaccinothérapie est celui de la rage : ici, il s'agit véritablement d'une vaccination qui, du fait de la longue incubation, acquiert un pouvoir thérapeutique, en apparence curatif, en réalité préventif.

2) La deuxième notion qui a conduit à la bactériothérapie, repose sur l'emploi de microbes quelconques, à titre de protéines étrangères, pour produire, par leur introduction dans l'organisme, un bouleversement humoral susceptible de résoudre les fluxions articulaires dans les arthrites infectieuses.

Dans cette action de choc, délibérément recherchée, on attacha dans la suite une attention de plus en plus considérable à la provocation de la fièvre. On possédait en effet de toute antiquité l'idée de l'action favorable de la chaleur sur les affections articulaires.

D'autre part les cliniciens avaient remarqué l'heureux effet parfois réalisé dans une affection chronique par une maladie intercurrente fébrile. C'est ainsi que, pour nous en tenir aux syndromes articulaires, WILBERFORCE en 1932, signalait la rémission prolongée d'une polyarthrite déformante très douloureuse, au cours et à la suite d'une fièvre typhoïde qui avait duré trois mois ; quelques mois plus tard, à l'occasion d'une infection

staphylococcique, il assistait d'ailleurs au retour des phénomènes articulaires.

Enfin les heureux résultats de la pyrétothérapie dans d'autres domaines contribuèrent à l'essai de cette médication dans les arthrites. Aussi s'attache-t-on de plus en plus à la production d'une fièvre artificielle, jugée seule responsable des améliorations, et conteste-t-on parfois même l'intervention de phénomènes de choc dans la bactériothérapie : nous étudierons, à propos de l'emploi du dmelcos, le mode d'action de cette thérapeutique. Quoi qu'il en soit, ces notions nous entraînent bien loin de la vaccinothérapie de WRIGHT et justifient pleinement l'emploi du terme de bactériothérapie.

On peut distinguer deux modalités de bactériothérapie, suivant qu'elle utilise des germes microbiens homologues, c'est-à-dire ceux qui sont responsables de l'infection à traiter, en l'espèce le gonocoque, ou des germes hétérologues, microbes à tout faire, employés dans les syndromes articulaires d'origine infectieuse connue ou indéterminée, et même dans les syndromes ne relevant point d'une infection.

I. — Bactériothérapie dite spécifique (ou homologue).

Comme nous l'avons fait dans l'étude de la sérothérapie gonococcique, nous retiendrons seulement dans la très vaste question du traitement des arthrites blennorragiques par le vaccin antigonococcique, les faits qui se rattachent au problème qui nous occupe.

Dans le traitement des syndromes articulaires, seul l'emploi du vaccin gonococcique soulève encore la question de la spécificité. Les autres vaccins soi-disant spécifiques, ne le sont que pour les auteurs qui les ont préparés, à partir du germe microbien par eux découvert et jugé responsable de l'atteinte articulaire. Aussi rangerons-nous ces essais de bactériothérapie dans le second paragraphe.

LES VACCINS.

BRUCK, nous l'avons dit, a réalisé le premier un vaccin gonococcique : l'arthigon, qui jouit encore d'une grande vogue en Allemagne. Depuis lors, nombreux sont les auteurs qui ont attaché leur nom à une variété de vaccin, différant des autres par le mode de préparation.

Les vaccins utilisés dans les arthrites sont très divers : ils peuvent être, on le sait, des auto-vaccins ou des stock-vaccins — monovalents ou polyvalents lorsqu'ils sont préparés avec plusieurs souches de gonocoques, — monomicrobiens ou polymicrobiens (mixtes) s'ils comportent, en plus du gonocoque, d'autres microbes associés. Citons parmi ceux qui furent le plus utilisés : l'arthigon — le vaccin chauffé de WRIGHT — le lipovaccin de LE MOIGNIC, DEMONCHY et SEZARY (lipogon) — le « vaccin atoxique » de NICOLLE et BLAIZOT (dmegon, néodmegon). Actuellement le vaccin de l'Institut Pasteur, le gonagone et le lysat-vaccin, sont également très employés.

TECHNIQUES ET RÉSULTATS.

1) Injection sous-cutanée ou intramusculaire.

C'est celle qui a été le plus utilisée et qu'on emploie encore couramment. On injecte le vaccin aux doses progressives de 1/4, 1/2, 1 cc., 1 cc. 1/2, 2 cc. tous les deux jours, jusqu'au total de 12 injections, si c'est nécessaire. Les vaccins actuels renferment un nombre imposant de germes par centimètre cube : le vaccin de l'Institut Pasteur contient 4 milliards et le vaccin Demonchy 25 milliards de gonocoques par centimètre cube.

Les réactions observées sont du même ordre que celles de la protéinothérapie, mais plus accentuées, du moins chez les blennorragiques : réactions locales, réactions focales, réactions générales avec fièvre à 38°, plus rarement à 39°.

Il est intéressant de signaler que beaucoup de ceux qui préconisent la bactériothérapie spécifique, remarquent cependant

l'importance des réactions : « Il faut rechercher une réaction générale, au moins légère, pour obtenir de bons effets thérapeutiques », disent LE MOIGNIC, DEMONCHY et SEZARY. De même M. P. WEIL écrit : « Avec BEZANÇON, nous avons observé un malade auquel par inadvertance on injecta le vaccin aux doses où on injecte le sérum : le malade fit une réaction importante avec 40°, mais guérit aussitôt de sa maladie. » Ceci montre avec évidence le rôle du choc dans cette thérapeutique, et souligne le contraste avec les améliorations lentes et incomplètes, généralement observées dans l'emploi du vaccin sous-cutané.

Les résultats sont diversement appréciés par les très nombreux expérimentateurs de cette méthode. D'ailleurs, comme le fait spirituellement remarquer MONDOR, « l'éloge d'un vaccin est assez régulièrement suivi de la condamnation ou de la moindre considération des précédents ».

BRUCK avec l'arthigon, obtient de bons résultats. MAININI (1909), après traitement heureux de quatre cas, insiste sur l'action antalgique très nette, précédée d'une exacerbation focale. WRIGHT se loue de son vaccin. MAUTÉ sur 14 cas, obtient 10 guérisons et 4 améliorations.

CRUVEILHIER, utilisant le virus-vaccin sensibilisé de BES-REDKA, observe d'assez vives réactions et de bons résultats, de même BRAUGHTON, ALCOCK, MALLETERRE.

Sur le vaccin de NICOLLE, les opinions sont favorables : NICOLLE, TERRISSE (52 observations), BONNAMOUR et SALLE.

Entre temps, on voit d'ailleurs employé dans la gonococcie l'« eucratol », vaccin de BARIL et CREUZÉ, qui ne renferme pas de gonocoque : il est essentiellement constitué de bacilles pyocyaniques, auxquels sont associés divers microbes, staphylocoques, streptocoques, colibacilles, perfringens. Le professeur JEANBRAU a pu obtenir des résultats encourageants avec ce vaccin.

En somme, les résultats de la bactériothérapie spécifique sont diversement appréciés suivant les auteurs : à côté de statistiques favorables, comme celle de STONER qui, sur 195 cas, enregistre 80 guérisons, 91 grandes améliorations et 20 échecs (1911),

de fréquents insuccès sont signalés : ESCAT, BENDIG, GERSCHUN et FILKELSTEIN, HARTWELL, OLTRAMARE, MOULONGUET...

En 1923, après discussion au Congrès d'Urologie, MINET et DEBAINS concluent : « La vaccinothérapie est légitime, quoique inconstante dans ses résultats ; sa spécificité ne semble pas démontrée jusqu'à présent... »

Nous ne saurions citer tous les auteurs qui ont contribué à cette étude, mais l'impression qu'on retire de la lecture des observations s'accorde absolument, encore à l'heure actuelle avec le jugement porté par ces auteurs en 1923.

2) Injection intraveineuse.

BRUCK et SOMMER dès 1913, utilisent l'arthigon en injections intraveineuses et publient 19 observations, apportant de très bons résultats sans aucun accident : ils injectent un dixième de centimètre cube de vaccin, contenant 20 millions de germes par centimètre cube, dilué dans un demi-centimètre cube de sérum physiologique, et augmentent à chaque fois d'un dixième de centimètre cube jusqu'au total de 6 injections. Ils notent des phénomènes généraux réactionnels très violents, qui surviennent en général une demi-heure après l'injection et s'accompagnent d'élévation thermique accusée.

Leurs indications n'ont guère été suivies et peu nombreux sont les auteurs qui utilisèrent la méthode : STEINITZ en 1913 ; en 1914, ARNOLD et HOLZEL, LESZLENYI et WINTERNITZ, VAN GEERSTRUYDEN.

Citons ensuite ROHR ; LUTHLEIN ; BENN, qui pratique près de 8.000 injections dans la blennorragie et ses complications, et note l'absence d'action sur l'urétrite. WEISS en 1916, FRASER et DUNCAN en 1920, emploient indifféremment le vaccin gonococcique ou le vaccin T. A. B. intraveineux. TOMMASI (1924) utilise de faibles doses, provoquant des réactions atténuées (38° au maximum). L'injection intraveineuse est encore employée par KHATER (1927), BLUMMERS (1929).

GOUVERNEUR (1930) utilise le vaccin de JAUBERT et GOY

(gonagone) aux doses de $1/4$, $1/2$, $3/4$ et 1 cc., dilué dans 10 à 15 cc. de sérum physiologique. KRASSILCHIK, dans sa thèse de 1931, étudie aussi le gonagone, qui est un mélange de gonocoques, staphylocoques, synocoques, entérocoques et bacilles diphtériques. Il l'emploie aux mêmes doses, également dilué, et traite ainsi 8 arthrites gonococciques avec 4 guérisons complètes et 4 améliorations.

Depuis lors, la bactériothérapie gonococcique intraveineuse se répand : citons les observations de MULZER et KEINING (1931), BOTEZ, NOICA et ROIBAZ (1932), KOLOPP (1933), et surtout la thèse de NETY (1934). Ce dernier emploie la vaccinothérapie intraveineuse associée à la gonacrine, méthode préconisée par GATÉ, THIERS et CULLERET : il utilise un stock-vaccin gonococcique polyvalent renfermant 4 milliards de germes par centimètre cube et injecte, en augmentant progressivement les doses, 125 à 1500 millions de microbes. Les injections sont faites aux doses de un huitième, un quart de centimètre cube de vaccin dilué dans du sérum physiologique, dans la proportion de un centimètre cube de vaccin pour 3 centimètres cubes de sérum. Il a traité ainsi 9 cas d'arthrites gonococciques à forme hydarthrosique ou pseudophlegmoneuse avec un seul échec partiel et sans aucun accident.

En 1935, BERARD, MARTIN et HENRY utilisent la même méthode avec succès. ROCHET et VIOLET préconisent aussi la voie intraveineuse, enfin tout récemment CONSTANTINESCO et DOBRESKO affirment les excellents résultats obtenus par cette méthode.

Les réactions, qui débute en général 45 à 60 minutes après l'injection, sont vives et absolument caractéristiques du choc ; elles durent deux à trois heures.

L'action est souvent remarquable, les observations précitées en font foi. Cependant il faut retenir l'opinion de NETY : on a l'impression de transformer, sous l'influence du choc, « une infection évoluant à grand fracas, avec des douleurs, de la contracture et des manifestations pseudo-phlegmoneuses, en une affection torpide mais également capable de produire l'anky-

lose ». D'où la nécessité du massage et de la mobilisation, dont le choc permet précisément l'utilisation précoce.

La méthode n'est pas sans danger : la possibilité de collapsus, d'accidents rénaux, de convulsions et de crises épileptiformes, a été signalée par divers auteurs. BLUMMERS rapporte quatre cas d'accidents graves, dont un mortel ; il est juste de noter que l'autopsie, dans ce cas, a montré l'existence d'une hypertrophie du ventricule gauche et d'une hyperplasie thymique. Il faut donc respecter scrupuleusement les contre-indications, qui sont celles de toute médication de choc par voie intraveineuse.

Le mode d'action a été diversement interprété suivant les auteurs : tous cependant sont unanimes à reconnaître l'influence favorable du choc ; la plupart admettent en plus une action spécifique.

3) Injection intra-articulaire.

LOMBARD, BÉGUET et GOINARD, en 1924, communiquent la première observation d'arthrite blennorragique traitée et guérie par l'injection intra-articulaire de vaccin antigonococcique : il s'agissait d'une hydarthrose du genou datant de deux ans (les injections sous-cutanées de vaccin s'étaient montrées inefficaces). On injecte alors un quart de centimètre cube de vaccin dans l'articulation. « Moins d'une demi-heure après, le malade est pris d'un grand trisson, d'une température élevée (39°3), de vomissements incessants, en même temps que l'articulation se tuméfie à vue d'œil. Pendant trois jours, ces phénomènes locaux et généraux inquiétants se maintiennent, puis ils disparaissent et cette hydarthrose, qui persistait sans rémission depuis deux ans, guérit et reste définitivement guérie. »

Nous avons tenu à rapporter textuellement ces faits si caractéristiques : comment ne pas voir dans ces réactions la traduction d'un choc violent, seul responsable de la guérison, indépendamment de la nature du vaccin, surtout lorsqu'on note l'échec de ce même vaccin par voie sous-cutanée. Comme le dit BAZY : « Ce que le vaccin a produit, c'est ce que la nature fait très

souvent elle-même et qui porte si justement le nom de crise. »

BRESSOT en 1926 a également utilisé avec succès le vaccin de l'Institut Pasteur par voie intra-articulaire. La même année, DIKANSKY étudie aussi cette méthode : il rapporte trois cas dans lesquels l'amélioration n'a été obtenue que lorsque les doses ont été suffisantes pour réaliser une réaction générale et locale.

La méthode est limitée en raison de l'impossibilité de l'injection intra-articulaire pour la majorité des jointures ; elle ne semble point donner d'ailleurs des effets supérieurs à ceux de l'injection intraveineuse.

4) Injection par la porte d'entrée.

La méthode de « vaccination régionale par la porte d'entrée » est due à POINCLoux. Elle a été appliquée par son auteur au traitement des arthrites gonococciques.

« Le traitement consiste à injecter avec une petite seringue et une aiguille fine dans les parois urétrales du méat chez l'homme (avec stovainisation en surface), dans les glandes de Skene chez les femmes (sans anesthésie), une petite dose d'un quart de centimètre cube de vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur. » Les injections peuvent être répétées tous les deux ou trois jours. On observe, trente à quarante-cinq minutes après l'injection, une réaction très violente avec frisson, fièvre à 40° ; les phénomènes disparaissent en 8 à 10 heures.

LIAN, POINCLoux et COPELOVICI rapportent en 1929 18 cas d'arthrites gonococciques, récentes ou anciennes, dans lesquelles la sédation de la douleur a été obtenue dès la première ou la deuxième injection, et une amélioration nette en une dizaine de jours.

POINCLoux, en 1933, réunit les résultats qu'a donnés la méthode dans 76 cas personnels et 31 observations publiées. Il note l'extinction du processus inflammatoire dans 90 % des cas, et l'obtention d'un résultat fonctionnel très bon dans 70 % des cas.

Pour l'auteur de la méthode, le mode d'action est spécifique ;

mais on peut penser qu'on réalise en réalité la pénétration du vaccin dans le torrent circulatoire par l'intermédiaire du tissu caverneux : il s'agirait donc d'une injection intraveineuse déguisée. Effectivement les phénomènes observés, qui sont ceux du choc pyrétogène, sont absolument superposables à ceux qu'on observe après injection intraveineuse. Ce qui confirme cette opinion, c'est aussi l'absence de réactions locales. Les résultats obtenus sont d'autre part comparables : la rapide disparition des phénomènes fluxionnaires est la même dans l'un et l'autre cas, lorsque la médication agit.

Quoi qu'il en soit, il importe de remarquer l'analogie des réactions observées dans la bactériothérapie gonococcique par voie intraveineuse, intra-articulaire et intra-urétrale : le choc qu'elles traduisent semble, en grande partie tout au moins, responsable des améliorations obtenues.

MODE D'ACTION.

Les faits que nous venons d'exposer vont nous permettre d'étudier le mode d'action du vaccin antigonococcique et la part du choc dans ses effets thérapeutiques. On peut les résumer ainsi :

1^o Le vaccin injecté *par voie sous-cutanée ou intramusculaire* entraîne des réactions peu importantes dans la majorité des cas, en général cependant plus nettes que celles de la protéinothérapie banale par la même voie, mais absolument du même ordre. Les améliorations observées sont peut-être plus fréquentes, mais présentent les mêmes caractères essentiels : rapidité d'apparition et inconstance. Il en résulte que rien ne distingue la bactériothérapie spécifique de la protéinothérapie banale, sauf peut-être l'intensité un peu plus accusée des réactions et la moindre fréquence des échecs : il ne s'agit d'ailleurs que de différences minimales.

2^o Le vaccin injecté *par voie intraveineuse, intra-articulaire ou intra-urétrale*, cette dernière modalité ne représentant sans

doute qu'une injection intraveineuse déguisée, entraîne des phénomènes généraux très violents, qui sont ceux du choc pyrétogène (ou anaphylactoïde). Les améliorations obtenues sont beaucoup plus fréquentes et plus nettes qu'avec l'injection sous-cutanée. Par contre la méthode n'est pas sans danger et comporte les contre-indications générales du choc intense. Enfin, fait capital, l'introduction de vaccins quelconques, non spécifiques, par la voie intraveineuse ou intra-articulaire, à doses suffisantes pour réaliser des chocs identiques, donne des résultats exactement superposables dans les arthrites gonococciques : nous le montrerons dans le chapitre suivant. Une seule différence réside dans la possibilité d'obtenir, chez les blennorragiques, des chocs violents avec une quantité moindre de germes quand on emploie le gonocoque que lorsqu'on utilise des microbes banaux.

Ces faits s'opposent absolument à la conception qui a donné naissance à la bactériothérapie et qui reposait essentiellement sur la notion de spécificité bactériologique.

WRIGHT, nous l'avons dit, croyait, par le vaccin, activer les parties de l'organisme non encore infectées. Le vaccin agissait, pensait-il, en provoquant la formation d'anticorps, les opsonines, qui préparaient et favorisaient la phagocytose. De la mesure de l'index opsonique du sérum, il tirait un certain nombre de règles strictes, indispensables à la conduite rationnelle de toute vaccinothérapie.

a) L'explication de WRIGHT admettant la production au lieu d'injection du vaccin, d'anticorps qui passeraient ensuite dans la circulation pour aller concourir à la lutte contre le microbe, est toute hypothétique. LEVADITI et BANN ont montré au contraire, en ce qui concerne les agglutinines, qu'il n'y a point production locale de la part du tissu qui fixe l'antigène.

D'ailleurs l'idée d'une infection bien localisée avec des portions de l'organisme inactives, semble une base elle-même peu solide. Dans la maladie, même lorsque les signes cliniques sont localisés, c'est l'organisme tout entier qui subit l'action du mi-

crobe, contre lequel il réagit dans toutes ses parties, quoique ses réactions demeurent parfois latentes. C'est là une vieille conception, chère à l'École Montpelliéraine, et que les recherches modernes confirment pleinement : *il n'y a point de maladie locale.*

b) Bien plus, il est fort peu vraisemblable que la vaccinothérapie soit, comme l'admettait WRIGHT et comme le pensent encore beaucoup d'auteurs, une méthode d'immunisation : même si l'injection de vaccin augmente la quantité des anticorps, opsonines ou autres, ce n'est point par ce mécanisme qu'elle se montre efficace.

En effet, si cela était, vaccination et vaccinothérapie relèveraient d'un même mécanisme et devraient toutes deux obéir aux lois de la spécificité immunologique. Or, pour la prévention des maladies, les vaccins se révèlent strictement spécifiques, si bien qu'un vaccin anti-Eberth par exemple ne protège point contre les bacilles paratyphiques. Au contraire, dans la vaccinothérapie, ils sont dépourvus de spécificité : WRIGHT lui-même avait été obligé de le reconnaître. Pour l'expliquer, il admettait que les anticorps formés sous l'influence du vaccin, étaient « polytropiques », c'est-à-dire actifs non seulement contre le microbe contenu dans le vaccin, mais aussi contre d'autres germes d'espèces voisines : il s'agissait d'une « immunité collatérale ». Mais cette explication se révèle caduque, lorsqu'on constate les différences radicales qui existent entre les microbes contre lesquels un même vaccin peut se montrer actif.

On ne peut concilier *la spécificité stricte des vaccins dans la vaccination et leur défaut de spécificité dans la bactériothérapie* qu'en admettant un mécanisme d'action différent.

c) On peut faire remarquer d'autre part qu'on a appliqué la bactériothérapie spécifique à une série d'affections essentiellement récidivantes, telle la blennorrhagie : comment concevoir que le vaccin puisse obtenir un état d'immunisation que la maladie elle-même est incapable de réaliser ?

d) La rapidité d'apparition des effets thérapeutiques dans la bactériothérapie, mal conciliable avec l'idée d'une immunisation, la possibilité d'obtenir des améliorations analogues par l'injection des protéines les plus diverses, l'identité des réactions observées dans les deux cas, représentent autant d'arguments en faveur d'une explication beaucoup plus vraisemblable : *les vaccins agissent grâce au choc* engendré par les protéines microbiennes qu'ils renferment.

Maurice NICOLLE, dès 1920, explique l'action des vaccins « par un phénomène d'hypersensibilité tantôt atténué, tantôt manifeste, tantôt violent ». KOPACZEWSKI dit aussi : « La vaccinothérapie constitue un chapitre de la colloïdothérapie ».

« C'est parce qu'ils provoquent une réaction anaphylactique que les vaccins microbiens améliorent ou guérissent », écrivent BOUCHÉ et HUSTIN. HAUDUROY en 1923 émet une opinion analogue : « Je crois que nous faisons erreur en disant que nous vaccinons : nous guérissons nos malades par de la protéinothérapie, par des phénomènes de choc peut-être, ou par des mécanismes qui nous sont inconnus. »

Certains auteurs allemands (REITER, ADLER et SINGER ...) sont également d'avis que la bactériothérapie est un cas particulier de la protéinothérapie.

Dès lors, nombre de faits obscurs se trouvent immédiatement éclairés par cette nouvelle interprétation : on comprend qu'un vaccin, peu actif par voie sous-cutanée ou intramusculaire, se révèle beaucoup plus efficace s'il est introduit directement dans la circulation, grâce à l'intensité du choc ainsi réalisé.

On conçoit également que certaines localisations de l'infection soient plus facilement améliorées par la bactériothérapie, en raison de la sensibilité plus grande au choc que présentent certains tissus, par exemple les articulations : ceci explique la possibilité de guérir par le vaccin gonococcique les complications articulaires de la blennorragie, alors que l'infection urétrale persiste, ce qui est une éventualité fréquente.

e) Si l'importance du choc dans le mécanisme thérapeutique

de la bactériothérapie, doit être admise sans conteste, ne peut-on concevoir cependant une certaine spécificité d'action pour les préparations microbiennes homologues, c'est-à-dire contenant les germes responsables de l'infection à traiter ?

Un certain nombre d'auteurs admettent une action double. WIDAL écrit : « Dans la vaccinothérapie des infections, certains succès immédiats attribués à l'action spécifique du vaccin, relèvent en réalité de la réaction banale de choc protéique, que peut déterminer toute protéine microbienne ; l'emploi d'un vaccin spécifique offre toutefois cet avantage indéniable qu'à cette action primitive dont l'effet thérapeutique est, nous l'avons vu, aléatoire, peut se surajouter une action vaccinale secondaire, suscitée dans l'organisme par l'introduction de l'antigène responsable de la maladie. »

Beaucoup d'auteurs soutiennent une opinion tout à fait comparable : HALLON, LYON, MINET et DEBAINS, PARISOT et SIMONIN, et plus particulièrement pour la bactériothérapie gonococcique : LEBEUF, KRASSILCHIK...

En réalité, le premier effet de choc étant contingent, on en reviendrait à la conception initiale. Il faut noter d'ailleurs que l'interprétation des résultats tardifs est difficile, d'une part parce que l'évolution naturelle de la maladie peut suffire à les expliquer, d'autre part parce qu'on en a vu de semblables par l'emploi de vaccins hétérologues.

Les recherches de TEISSIER, REILLY et RIVALIER en 1929, permettent de concevoir l'action de la bactériothérapie d'une manière beaucoup plus rationnelle et conforme aux constatations cliniques. Ils pensent que la vaccinothérapie se contente de stimuler les moyens de défense de l'organisme.

Mais, dénier à la bactériothérapie une action immunisante n'équivaut pas à lui refuser tout caractère spécifique. Les auteurs ont entrepris une série de recherches expérimentales sur la bactériothérapie homologue dans le chancre mou, dans la fièvre de Malte, dans les infections méningococciques et staphylococciques. Les conclusions de leur étude sont les suivantes : le résultat thérapeutique est en relation étroite avec l'étendue des

phénomènes généraux provoqués par le vaccin, et le mode d'action de la bactériothérapie « réside dans la provocation de phénomènes inflammatoires, dus à la nocivité que possède l'antigène pour un organisme infecté et devenu intolérant à son égard ». En somme, la bactériothérapie homologue n'est qu'une protéinothérapie spécifique ; « *il n'est de vaccinothérapie spécifique que dans la mesure où l'organisme est sensibilisé vis-à-vis de l'antigène homologue* ».

Il s'agit d'ailleurs d'un mécanisme qui intervient naturellement dans certaines maladies infectieuses, telle la pneumonie, nous l'avons indiqué plus haut, et la bactériothérapie n'est en définitive « qu'une tentative, trop souvent malhabile, de reproduire un mode naturel de guérison ».

Quant à la vaccinothérapie locale, articulaire, elle relève d'un mécanisme analogue : elle a pour effet d'engendrer *in situ* les mêmes phénomènes inflammatoires que la bactériothérapie générale crée par l'intermédiaire d'un déséquilibre humoral.

D'après TEISSIER et ses collaborateurs, dans la gonococcie, l'organisme se sensibiliserait vis-à-vis du microbe lorsqu'il existe une atteinte importante, en particulier dans le cas de complications articulaires : d'où les effets de la bactériothérapie spécifique. Mais nous avons vu combien les réactions engendrées par le vaccin gonococcique sous-cutané étaient peu intenses le plus souvent, et combien aussi l'efficacité de ce vaccin était diversement appréciée suivant les auteurs. GRABLI, après avoir effectué une série de recherches expérimentales et cliniques dans sa thèse de 1931, aboutit à la conclusion que cette allergie gonococcique n'existe pas.

II. — Bactériothérapie non spécifique (ou hétérologue).

De multiples vaccins ont été utilisés dans le traitement des syndromes articulaires. Pour étudier cette question, nous commencerons par indiquer dans un exposé historique, les princi-

pales étapes de cette thérapeutique, en envisageant successivement son emploi dans les arthrites infectieuses aiguës et subaiguës, dans les syndromes articulaires chroniques et dans le rhumatisme articulaire aigu. Nous exposerons ensuite les diverses techniques et leurs résultats. Nous réserverons pour un chapitre spécial l'étude du vaccin antichancrelleux.

HISTORIQUE.

a) Arthrites infectieuses aiguës et subaiguës.

Les premiers essais sont entrepris par BLOCK, qui utilise le vaccin antityphique en injection intraveineuse dans le traitement des arthrites blennorragiques.

HARRISSON en 1913 emploie dans les complications articulaires de la gonococcie le « phylacogen » préparé suivant les directives de SCHAFER : il s'agit d'un filtrat de cultures microbiennes très diverses, qu'on injecte par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

En Amérique, MILLER et LUSK utilisent plusieurs vaccins, en particulier le vaccin antityphique, en injections intraveineuses : ils ont ainsi traité 130 cas d'arthrites et rapportent leurs résultats en 1916.

La même année, MULLER et WEISS emploient, entre autres moyens de pyrétothérapie, la tuberculine dans les arthrites gonococciques.

CECIL en 1917, préconise le vaccin typhoïdique dans les diverses variétés d'arthrites aiguës ; de même LENDKE, PETERSON l'emploient dans la gonococcie. CULVER utilise des vaccins mixtes.

Au Congrès français d'Urologie en 1919, PAYENNEVILLE étudie le traitement des arthrites blennorragiques par les injections intraveineuses de vaccin antityphoïdique.

FRASER et DUNCAN utilisent indifféremment le vaccin antigonococcique, le vaccin T. A. B., les vaccins antistaphylococcique et antidiphthérique et obtiennent des résultats sensiblement comparables qu'ils publient en 1920. La même année, Gow préconise l'emploi de vaccin typhique ou colibacillaire par voie

endoveineuse dans les diverses formes d'arthrites infectieuses

Le Propidon est employé avec succès par OLTRAMARE (1926), par KANTARDJIAN (1927) dans l'arthrite gonococcique.

ERFAN utilise les injections intraveineuses de vaccin antityphoïdique dans 5 cas d'arthrites (1929).

La malariathérapie est expérimentée par WERTHER et KOESTER, NAST et RIEBE (1931) dans la gonococcie simple ou compliquée.

PAWLAS, en 1932, utilise dans cette maladie le vaccin typhoïdique et le vaccin antichancrelleux par voie intraveineuse. SAAD, la même année, emploie le dmelcos dans la blennorragie compliquée. En 1933, Ch. RICHET Fils, FACQUET et Mlle DAVOUS utilisent le dmelcos dans le traitement des arthrites infectieuses aiguës et subaiguës ; Mlle DAVOUS consacre sa thèse à cette étude. DUMITRESCO et PETREA guérissent par le vaccin antichancrelleux, plusieurs arthrites gonococciques aiguës.

MUCHA et RIEGER reprennent l'étude de la malariathérapie dans la gonococcie. Enfin, en 1936, FAUVERT étudie le vaccin T. A. B. dans l'arthrite gonococcique, et SOWIAKOWSKI l'emploi du dmelcos dans la blennorragie.

b) Syndromes articulaires chroniques.

Les auteurs anglo-saxons ont beaucoup utilisé les auto-vaccins : GREENE (1912), HUGHES (1913), GREELEY (1914), et de nombreux autres cliniciens ultérieurement, ont étudié leur emploi dans les polyarthrites chroniques.

On a observé d'autre part une atténuation des douleurs et des phénomènes inflammatoires dans les maladies chroniques des articulations par le vaccin préventif injecté au cours de l'épidémie de grippe de 1918 (THOMSON et GORDON).

COWIE et CALHOUN en 1919 utilisent le vaccin typhoïdique intraveineux dans les arthrites chroniques.

En 1920, BERTRAND, d'Anvers, préconise un vaccin soi-disant spécifique, qui s'appliquerait aussi bien aux arthrites chroniques qu'à la maladie de Bouillaud. De même CECIL, de New-York,

prépare un vaccin avec un germe découvert par lui à partir du sang ou du liquide articulaire des polyarthritiques chroniques.

CROWE en 1920 rapporte les résultats du traitement de 143 cas d'arthrites chroniques, du type « rheumatoid arthritis », au moyen d'un vaccin staphylococcique.

GOW, la même année, préconise le vaccin typhique ou colibacillaire. Ce dernier vaccin est utilisé en injections intraveineuses par PERKINS et WHIFT en 1923, dans le traitement des arthrites chroniques d'origine infectieuse.

JACQUET, ROQUEJEUFFRE et ALAVOINE publient en 1928 l'amélioration considérable qu'ils ont obtenue dans une polyarthrite chronique déformante associée à une dilatation des bronches, par un lysat-vaccin polymicrobien en injections sous-cutanées.

Le vaccin typhoïdique intraveineux a donné à ERFAN (1929) deux succès dans des arthrites chroniques. GODGAIN (1931) étudie l'emploi des vaccins dans ces syndromes ; BURBANK et CHRISTENSEN expérimentent un vaccin, qu'ils jugent spécifique.

CLAWSON et WETHERBY en 1932 préconisent le vaccin streptococcique intraveineux dans les syndromes polyarticulaires chroniques ; ce vaccin est à nouveau étudié par RAWLE, GRUSKIN et RESSA (1933), WAINWRIGHT (1934), CORELLI (1935).

COSTE en 1933 indique l'amélioration qu'il a obtenue par le dmelcos dans un cas de polyarthrite chronique avec psoriasis.

MARVIN, ROSS, expérimentent divers vaccins dans ces affections. Enfin tout récemment, CECIL, FRIESS, NICHOLLS et THOMAS rapportent 13 cas d'arthrites chroniques traitées par la malariathérapie.

A l'étude de la bactériothérapie se rattache l'emploi, surtout préconisé dans les syndromes articulaires chroniques, des *extraits de bacille de Koch*. Parmi les substances utilisées, ce sont surtout les vaccins de PAUL et de PONNDORF, produits complexes associant tuberculine et microbes banaux divers, qui ont joui de la faveur des cliniciens, surtout en Allemagne : on les utilise en scarifications cutanées. Depuis leur emploi initial par PONNDORF, il faut citer parmi les auteurs qui les ont préconisés :

KABISCH, FREUND (1927), KRASUSKI (1928), SKUTETZKI, LOEBEL, et SIMO, FERRIÈRE (1930). Ce sont surtout COSTE et LACAPÈRE qui en 1931 se font les défenseurs de cette méthode en France : GRABLI emploie le vaccin de PONNDORF dans les arthrites chroniques d'origine gonococcique.

Mais la cuti-vaccination demeure surtout appliquée à l'étranger ; parmi les nombreux travaux sur la question, citons ceux de BOHME, GOLDBAUM, ROCCO, UIBERALL (1932), GRAVE (1933), FLUGER, CÆSER, PAULSEN (1934).

La tuberculine a été employée assez rarement : REITTER, BEZANÇON et ses collaborateurs, tout récemment FOURESTIER et DESSEIGNE sont les principaux auteurs qui l'ont utilisée.

c) Rhumatisme articulaire aigu.

L'emploi des vaccins dans la maladie de Bouillaud est étudié par ROSENTHAL en 1909. BERTRAND préconise en 1920 le vaccin soi-disant spécifique dont nous avons déjà parlé.

CLAWSON et FAHR en 1930 utilisent un vaccin streptococcique intraveineux. LOEPER et DEGOS, la même année, étudient la bactériothérapie du rhumatisme articulaire aigu : ils emploient dans son traitement soit un vaccin contenant des staphylocoques, des streptocoques ou les deux espèces de microbes, soit le propidon, soit enfin le dmegon. Ils obtiennent ainsi de très bons résultats dans des formes salicylo-résistantes. Les injections intraveineuses de vaccin streptococcique sont encore utilisées par SWIFT et ses collaborateurs, en 1931.

1) VACCINS TYPHOÏDIQUES.

Ces vaccins, les premiers utilisés à titre de médications de choc non spécifique et d'agents pyrétogènes, ont été longtemps, surtout à l'étranger, les produits bactériens les plus employés dans le traitement des arthrites.

Technique. — On utilise habituellement l'injection intravei-

neuse de vaccin T. A. B. de l'Institut Pasteur, aux doses progressivement croissantes de 25 à 100 millions de germes, tous les deux ou trois jours, jusqu'au total de huit injections en moyenne : il semble préférable de diluer le vaccin dans du sérum physiologique, en employant 10 cc. de ce dernier pour chaque injection.

D'ailleurs, nombreuses sont les modalités suivant les auteurs. L'EFAN emploie un vaccin contenant 10 millions de bacilles par cc. et injecte 50 millions la première fois, puis augmente graduellement les doses jusqu'à 500 millions à la septième ou huitième injection. Gow préconise des injections de $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ et 1 cc. de vaccin contenant 100 millions de germes par centimètre cube : il l'emploie en dilution dans de l'eau physiologique et fait en général 12 injections. CECIL utilise des doses sensiblement analogues. FRASER et DUNCAN conseillent l'emploi de vaccins détoxiqués par le vieillissement, aux doses de $\frac{1}{2}$ à 2 cc. (200 à 2.000 millions de germes), répétées 12 à 15 fois.

FAUVERT recommande, dans les arthrites blennorragiques, de pratiquer d'abord une intradermo-réaction avec le vaccin anti-gonococcique de l'Institut Pasteur : elle permet de savoir si l'état d'allergie, grâce auquel l'organisme devient apte à réagir favorablement au choc, est constitué. De l'intensité de la réponse allergique dépend la dose de la première injection : un huitième à un demi-centimètre cube de vaccin T. A. B. de l'Institut Pasteur ; une à deux injections suffisent dans les formes aiguës.

Réactions. — Elles sont très vives : ce sont celles qu'on observe toujours, plus ou moins violentes, dans le choc pyrérogène. Le frisson débute environ une demi-heure à une heure après l'injection ; très violent, il dure un temps à peu près égal à celui de la phase de latence. La température s'élève et atteint 40° à 41° dans les deux heures qui suivent ; elle se maintient aux environs de 40° pendant deux à trois heures.

On constate une hypotension artérielle nette, surtout maxima : elle atteint en moyenne deux centimètres de mercure. Mais assez souvent, elle peut être plus marquée, par exemple dans

le cas de FAUVERT, où de 15,5 - 9,5 avant l'injection, la tension artérielle s'abaisse à 9,5 - 8 cinq heures après. Aussi doit-on surveiller constamment le pouls et la tension artérielle : on est assez souvent obligé de pallier au retentissement cardio-vasculaire trop intense du choc, par l'injection intramusculaire d'un ou plusieurs milligrammes d'adrénaline. MILLER a constaté que la tension artérielle s'élève légèrement, de 1 à 1 cm. 5 de mercure, parfois davantage, pendant l'accès : il n'y a point là contradiction, car la durée comme l'amplitude de l'hypotension témoin du choc, sont très variables avec l'intensité de celui-ci, d'où l'apparition plus ou moins tardive de l'hypertension réactionnelle. Gow de son côté, a retrouvé l'hypotension initiale.

Du point de vue humoral, on note une leucopénie immédiate : MILLER observe un abaissement du taux des leucocytes jusqu'à 1800. Cette leucopénie est d'ailleurs brève et peut manquer ; elle est suivie d'une leucocytose atteignant son maximum en 4 à 12 heures : on compte en général 15.000 à 20.000 globules blancs. Le taux leucocytaire revient graduellement à la normale en 24 à 48 heures. L'auteur n'a jamais constaté d'éosinophilie nette.

Incidents et accidents. — Nous avons vu que le danger essentiel réside dans la possibilité d'une *défaillance cardio-vasculaire*, relevant de la violence du choc engendré par le vaccin T. A. B. : l'adrénaline permet de remédier à ces accidents. Ces faits commandent en tout cas, une surveillance attentive du pouls et de la tension artérielle, surtout pendant les premières heures du choc : FAUVERT, grâce à ces précautions, n'a jamais vu d'accidents fâcheux.

Dans quelques cas, des phénomènes de dyspnée avec cyanose ont été observés : ils relèvent sans doute du collapsus, et cèdent à l'adrénaline ou au sulfate d'atropine.

MILLER signale un cas de delirium tremens chez un alcoolique : le malade est mort 52 heures après une injection de vaccin T. A. B. Chez trois autres malades, également alcooliques,

l'injection a entraîné du délire ; chez un autre le vaccin a déterminé l'apparition de convulsions épileptiformes.

Les contre-indications particulières à cette méthode, en dehors de celles qui sont inhérentes à toutes les médications de choc par la bactériothérapie, sont essentiellement représentées par : l'hypertension artérielle, les lésions valvulaires marquées, la myocardite ; d'autre part, il faut aller très prudemment chez les alcooliques.

Résultats. — a) *Dans les arthrites aiguës et subaiguës*, ils ont été souvent très brillants entre les mains des auteurs qui ont utilisé ce vaccin. MILLER a traité ainsi 175 arthrites ; il nous apporte les résultats obtenus dans 150 cas : sur 93 arthrites aiguës, 80 ont guéries après 1 à 4 injections ; 6 ont été modérément améliorées et 7 ne furent nullement modifiées malgré 11 à 13 injections. D'autre part, dans 18 cas d'arthrites subaiguës, il a obtenu 14 guérisons : il signale la fréquence des rechutes, qui cèdent d'ailleurs au même traitement.

ERFAN a vu s'améliorer considérablement par ce procédé une arthrite gonococcique aiguë et une arthrite subaiguë d'origine indéterminée.

CÉCIL a employé le vaccin typhoïdique dans 40 cas : 7 arthrites gonococciques furent ainsi améliorées, à un degré variable suivant leur ancienneté ; parmi les malades porteurs d'arthrites non spécifiques, 40 % ont été complètement rétablis en 2 à 10 jours.

Dans une polyarthrite aiguë de nature infectieuse non précisée, PETERSON signale la grande amélioration réalisée par le vaccin.

Dans les cas rapportés par FRASER et DUNCAN, il s'agissait de mono ou polyarthrites gonococciques pour la plupart, qui ont été guéries ou grandement améliorées, soit par le vaccin typhique, soit par un vaccin mixte (gonocoques, staphylocoques, bacilles diphtériques), parfois seulement après 15 à 20 injections, dans les formes subaiguës.

PAYENNEVILLE rapporte l'histoire de deux malades atteints

d'arthrites gonococciques très rapidement améliorées par cette méthode : l'un d'eux menacé d'ankylose du poignet, a pu très vite mobiliser son articulation.

Enfin FAUVERT récemment, insiste sur les heureux effets du vaccin T. A. B. dans les arthrites gonococciques aiguës : on observe, dans les heures qui suivent l'injection, la sédation complète des douleurs, puis la disparition rapide des phénomènes fluxionnaires. Chez 15 malades, il a constaté un résultat parfait dans 13 cas ; deux fois le choc n'a donné qu'un effet partiel : recommencé quelques jours plus tard, il a entraîné la guérison complète.

b) *Dans les arthrites chroniques*, la méthode a été beaucoup plus rarement utilisée. Signalons les résultats de MILLER : 38 arthrites chroniques ainsi traitées furent, pour la plupart, temporairement améliorées ; parfois même ces améliorations furent assez prolongées : dans un cas par exemple, le malade put reprendre son travail pendant deux ans.

ERFAN a vu considérablement améliorées deux arthrites chroniques d'origine indéterminée et du type « rheumatoid arthritis », datant respectivement d'un an et six mois.

Dans l'observation de GOW, il s'agit d'une polyarthrite chronique, dont le début remonte à 14 mois : 12 injections de vaccin T. A. B. font disparaître la fièvre et la douleur ; les déformations et l'impotence persistent.

c) Enfin *dans le rhumatisme articulaire aigu*, ce n'est qu'à titre exceptionnel que le vaccin typhoïdique a été préconisé. ERFAN a guéri ainsi un cas de maladie de Bouillaud. CECIL indique que, parmi les rhumatisants ainsi traités, la plupart ont guéri complètement en quelques jours, sans salicylate de soude.

En somme, si le vaccin T. A. B. intraveineux fournit de très bons résultats dans les arthrites aiguës et même subaiguës, son utilisation dans les arthrites chroniques a été trop restreinte pour qu'on puisse juger des effets. Mais cette médication de choc verra toujours son emploi limité par la violence des réac-

tions entraînées, et surtout *la possibilité de collapsus*, imposant une surveillance attentive et prolongée du malade. En particulier ce traitement semble trop violent pour être employé dans les arthrites aiguës banales et pour qu'on puisse le conseiller dans le rhumatisme articulaire aigu.

2) VACCINS COLIBACILLAIRES.

Ces vaccins ont été relativement peu employés dans le traitement des arthrites et actuellement ils ne conservent guère de défenseurs. Gow utilisait indifféremment le *bacterium coli* ou le bacille typhique : il employait des doses de $1/4$, $1/2$, 1 cc. de vaccin contenant 100 millions de colibacilles par centimètre cube, qu'il diluait dans 10 cc. de sérum physiologique et injectait par voie intraveineuse.

Les réactions observées sont tout à fait comparables à celles que donne le vaccin T. A. B., aussi bien du point de vue clinique que du point de vue humoral : il a mis en évidence une hypotension artérielle, et une leucopénie, suivie de leucocytose à 20.000 ou 30.000, après injection intraveineuse de vaccin colibacillaire. L'auteur a obtenu ainsi quelques résultats très heureux dans des arthrites infectieuses chroniques d'origine indéterminée.

PERKINS et WHIFT ont utilisé le vaccin colibacillaire dans le traitement des syndromes articulaires chroniques d'origine infectieuse (« rheumatoid arthritis »). Il agit à titre de stimulant leucocytaire, il est facile à préparer et parfois spécifique, disent ces auteurs. Ils l'utilisent aux doses de 50 à 200 millions pour débiter, puis modifient la posologie suivant la réaction du malade : ils apportent 6 observations qui signalent des améliorations remarquables dans des polyarthrites subaiguës et même chroniques, dont deux cas datant l'un de cinq ans et l'autre de huit ans. Il s'agit d'une méthode surtout indiquée, comme toute médication de choc, lorsque le processus articulaire est encore actif et en particulier lorsqu'il existe des épanchements et des tuméfactions articulaires.

3) VACCINS A MICROBES PYOGÈNES BANAUX.

A. — Vaccins streptococciques.

C'est en 1930 que CLAWSON et FAHR emploient pour la première fois dans le traitement du *rhumatisme articulaire aigu* un vaccin antistreptococcique intraveineux. La méthode a été peu utilisée : c'est surtout SWIFT et ses collaborateurs qui, en 1931, l'ont également employée dans la maladie de Bouillaud.

D'autre part LOEPER et DEGOS, dans leur étude sur la bactériothérapie du rhumatisme articulaire aigu (1930), ont préconisé, dans certaines formes salicylo-résistantes, l'emploi d'un vaccin streptococcique sous-cutané, chez les malades dont l'intra-dermo-réaction au streptocoque se montre positive. Si on décèle en même temps une allergie pour d'autres microbes, il faut composer un vaccin mixte avec ces germes, pour le traitement du rhumatisme. Nous verrons plus loin, dans l'étude des vaccins polymicrobiens, les résultats donnés par cette méthode et les conceptions qui la justifient, pour ses promoteurs.

Quelques cliniciens ont utilisé le vaccin streptococcique dans diverses variétés d'*arthrites chroniques*, persuadés qu'ils étaient d'une action spécifique, le streptocoque étant le germe essentiel de la « focal infection », chère aux auteurs anglo-saxons. Pour beaucoup d'entre eux en effet, les arthrites chroniques infectieuses sont en rapport avec le streptocoque : ou bien elles sont dues à une localisation de ce microbe, circulant dans le sang, ou bien elles relèvent de l'action de ses toxines répandues à partir d'un foyer quelconque d'infection streptococcique, ou enfin elles résultent d'une réaction allergique, traduisant l'hypersensibilité des tissus articulaires à ce microbe. Si les recherches destinées à déceler le streptocoque dans le sang et les articulations, demeurent souvent infructueuses, WAINWRIGHT a montré par contre que les cuti-réactions sont positives pour une race de streptocoques, dans la majorité des cas (55 malades étudiés). L'emploi des injections intraveineuses repose sur les expériences de SWIFT : celui-ci, dès 1924, a montré que

les injections sous-cutanées de streptocoques tués tendent à sensibiliser les lapins, tandis que les injections intraveineuses tendent à les immuniser.

Le *vaccin* généralement utilisé renferme des streptocoques tués par la chaleur, au nombre de 10 millions par centimètre cube. On injecte d'abord un demi-centimètre cube, puis on augmente les doses de un demi centimètre cube en moyenne à chacune des injections, qui ont lieu tous les quatre jours ; le traitement est prolongé pendant 6 à 8 semaines (WAINWRIGHT). D'autres utilisent des doses beaucoup plus fortes : 100 millions de germes au début, puis augmentation de 100 millions à chaque injection, jusqu'au chiffre maximum de 800 millions.

Les *réactions* sont celles qu'on observe habituellement dans la bactériothérapie intraveineuse : frisson et fièvre, parfois nausées, vomissements, diarrhée. On note d'autre part des réactions focales.

Les *résultats* sont bons, d'après les auteurs qui ont expérimenté ce procédé. WETHERBY et CLAWSON, qui l'ont utilisé dans 365 cas d'arthrites chroniques, ont observé : la diminution de la douleur, 233 fois sur 282 cas ; la diminution du gonflement, 160 fois sur 197 cas ; l'augmentation des mouvements, 206 fois sur 243 cas. Ils résument les effets généraux observés, en notant qu'après un total de 7 injections en moyenne, ils obtiennent une amélioration dans 80 % des cas.

WAINWRIGHT a traité 38 malades atteints d'arthrites chroniques infectieuses datant en moyenne de deux ans : 31 d'entre eux ont été améliorés (75 %). Cette amélioration comporte la diminution de la douleur, de la raideur et de l'empâtement, mais la mobilité n'est jamais intégralement restaurée. Enfin CORELLI, en 1935, a obtenu quelques bons résultats dans diverses variétés de polyarthrites subaiguës et chroniques.

Le *mécanisme d'action* dans ces injections intraveineuses de vaccin, relève très vraisemblablement du choc pyrétogène ainsi provoqué. Mais il est des cas où le vaccin streptococcique, employé par voie sous-cutanée, se révèle efficace : lorsque l'organisme est sensibilisé au streptocoque. Chez ces malades, en rai-

son de l'allergie streptococcique, l'introduction de l'antigène correspondant déclenche un choc, qui peut présenter une remarquable vertu curatrice. Ces notions sont une application tout à fait logique des recherches expérimentales de TEISSIER et REILLY, que nous avons résumées précédemment : celles-ci rendent très bien compte, à notre sens, de la possibilité d'une spécificité d'action du vaccin antistreptococcique, comme d'ailleurs de tout autre vaccin, dans les arthrites chroniques.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas tout à fait schématique, qui illustre ces considérations.

Observation 1. — Polyarthrite chronique déformante et psoriasis : disparition des douleurs et de l'impotence par injections sous-cutanées de vaccin antistreptococcique, déterminant des phénomènes de choc.

Vin... Alphonse (*service de M. le professeur VIRES*), 67 ans, cultivateur.

Entre à la salle Bichat le 15 octobre 1935 pour douleurs articulaires des membres inférieurs. Il s'agit d'un malade qui souffre depuis très longtemps des articulations : à 15 ans, il a eu sa première crise articulaire, avec douleurs très violentes, sans fièvre, à ses dires. Pendant l'adolescence, il présente de fréquentes poussées de polyarthrite. A 27 ans, apparaît un psoriasis très accentué, qui se généralise à tout le corps, à l'exception de la face et des mains. Cette éruption coïncide avec la disparition des crises articulaires. A 55 ans, celles-ci se reproduisent et, depuis lors, il voit se réaliser des déformations des doigts. Le psoriasis reparaît également par poussées.

L'épisode articulaire actuel date de 4 mois : les douleurs, qui ont leur maximum aux membres inférieurs, entraînent une gêne marquée de la marche, le malade doit se servir d'une canne : à l'entrée dans le service, il est dans l'impossibilité de gravir l'escalier (on a dû le porter sur un brancard). Ces phénomènes douloureux s'accompagnent de poussées fluxionnaires des articulations tibio-tarsiennes.

Antécédents : Fièvre typhoïde à 8 ans ; à 15 ans, première crise articulaire ; à 20 ans, fracture de la rotule ; à cette date aurait eu des accès de paludisme pendant 18 mois ; à 27 ans,

psoriasis généralisé ; à 60 ans, hémiplegie, qui a actuellement régressé. Rien à signaler dans les antécédents familiaux.

Examen : Il existe un psoriasis étendu à la région fessière, aux lombes, aux cuisses d'une part, aux avant-bras d'autre part. Les doigts sont déformés et présentent des nouures ; il existe des troubles trophiques cutanés (Glossy skin). Le malade accuse des douleurs vives à la mobilisation des membres inférieurs ; on note une tuméfaction bilatérale des articulations tibio-tarsiennes. A l'examen neurologique, réflexes rotuliens très vifs ; pas de signe de Babinski ; pupilles normales.

Autres appareils : rien à signaler. Tension artérielle 15,5-9,5 à l'appareil de Vaquez.

Examens de laboratoire.

Sang : Azotémie : 0,42.

Réactions sérologiques (Hecht-Bauer, Wassermann, Kahn, Meinicke, Muller) : négatives.

Urines : léger excès d'urobiline ; aucun élément anormal.

Rapport de Derrien : 4,7 %.

Examen radiologique. — Bassin : déformations importantes de la tête fémorale, bavures ostéophytiques de la base du col ; l'interligne articulaire est très peu net.

Genou : lésions analogues, fracture ancienne de la rotule gauche. Il s'agit d'arthrite chronique ankylosante.

Evolution et traitement. — Après injection sous-cutanée de 1/4 de cc. de vaccin antistreptococcique (18 octobre) le malade ressent, dès le lendemain, une brusque amélioration : les douleurs ont disparu, il marche beaucoup plus facilement, en partie culier il a été heureusement surpris de pouvoir descendre et remonter à peu près sans difficulté l'escalier qu'il n'avait pu gravir à l'entrée. Deux jours plus tard, l'injection de 1/2 cc. du même vaccin détermine un choc très net. Celui-ci débute une heure après l'injection et se manifeste par des nausées, des coliques avec diarrhée, et par un frisson intense qui se prolonge pendant une heure : la prise de la température n'a point décelé d'élévation thermique notable. L'amélioration persiste et s'accuse : on fait dans la suite une série d'injections de vaccin streptococcique jusqu'au total de 7, en augmentant progressivement les doses jusqu'à 1 cc. 1/2. Certaines injections produisent encore un choc cliniquement décelable (frissons et phénomènes digestifs, sans fièvre).

D'autre part l'étude de la tension artérielle et de la formule

sanguine, que nous avons faite au cours d'une de ces injections, a confirmé l'existence d'un choc colloïdoclasic. Les résultats de cette étude sont consignés dans le tableau suivant.

<i>Heures</i>	<i>T. art.</i>	<i>Leucocytes</i>	<i>Poly.</i>	<i>Mono.</i>	<i>Plaquettes</i>
15 h. 20	16-8,5	10,400	75	25	106.600
15 h. 25		Injection (3 /4 de cc.)			
15 h. 35	16-8,5				
16 h. 05	14-8	7.800	79	21	29.200
16 h. 50	14-8	4.000	70	30	7.200

L'hypotension artérielle et la leucopénie, avec diminution très marquée des plaquettes sanguines, traduisent nettement la crise hémoclasique réalisée par l'injection sous-cutanée de vaccin. A noter qu'après cette injection on n'a décelé que des signes très frustes du point de vue clinique : il est probable qu'une recherche comparable, au cours des injections qui ont entraîné un choc cliniquement décelable, aurait révélé des variations d'intensité plus considérable.

A la fin du traitement (2 novembre), les douleurs spontanées et à la mobilisation ont totalement disparu, la marche est possible sans canne, les fluxions des chevilles ont régressé. A noter que le psoriasis a disparu aux avant-bras et à la région sacro-lombaire ; il persiste dans la région fessière, où son étendue a cependant diminué.

Nous avons donc pu démontrer, dans ce cas, l'existence d'un choc, réalisé par le vaccin, vraisemblablement à la faveur d'une allergie streptococcique, puisque d'ordinaire ce vaccin n'entraîne point de réactions aussi vives. D'autre part, il faut remarquer l'amélioration obtenue grâce à ce choc, sans variation thermique notable.

B. — Vaccins staphylococciques.

Nous n'insisterons pas sur ces vaccins, que de rares auteurs ont utilisés dans le traitement des arthrites. CROWE aurait ainsi obtenu de bons résultats dans 143 cas d'arthrites infectieuses, au moyen d'un vaccin préparé à partir du « staphylococcus epidermis albus, var. deformans », que l'auteur croit spécifique.

A signaler d'autre part l'emploi d'un vaccin staphylococcique dans certaines formes de rhumatisme articulaire aigu par LOEPER et DEGOS, lorsqu'ils trouvent une intradermo-réaction positive au staphylocoque. Dans la plupart des cas, c'est en association avec le streptocoque ou avec d'autres germes, que le staphylocoque a été utilisé.

C. — Vaccins polymicrobiens.

Arthrites gonococciques. — Dès 1913, HARRISSON, en Angleterre, utilise dans ces arthrites, un produit bactérien complexe connu sous le nom de « *phylacogen* » ; il s'agit d'un filtrat de cultures de staphylocoques, streptocoques, bacilles pyocyaniques, pneumocoques, bacilles typhoïdiques, *bacterium coli* et bacilles diphtériques, que l'on mélange avec un filtrat du microbe spécifique, en l'espèce le gonocoque. Les réactions observées après injections intraveineuses sont vives et les résultats parfois très bons.

Le *propidon*, bouillon-vaccin associant streptocoques, staphylocoques et bacilles pyocyaniques, a été également utilisé comme agent de choc et de pyrétothérapie : OLTRAMARE, en 1926, l'a employé dans une arthrite aiguë d'origine blennorragique, après échec du sérum antiméningococcique ; trois injections, qui réalisèrent des chocs violents avec élévation thermique à 41°, entraînèrent la guérison, complétée par le massage. De même KONTARDJIAN en 1927 a obtenu la guérison d'une mono-arthrite gonococcique rebelle, par le propidon. Il s'agissait d'une arthrite du poignet, très douloureuse, fébrile, avec, au vingtième jour, abolition complète des mouvements du poignet, de la main et des doigts, et atrophie globale du membre supérieur. Les thérapeutiques usuelles avaient échoué ; la morphine était nécessaire pour soulager le malade. Après une injection de propidon, qui entraîne une élévation thermique à 39°3, la douleur disparaît en 24 heures. Les injections sont renouvelées tous les trois jours : la guérison survient 10 jours après ; la restauration fonctionnelle est complétée par le massage et la mobilisation.

Cette observation tout à fait typique prouve donc les heureux effets que peut avoir dans certains cas le propidon, jusqu'ici relativement peu utilisé dans les affections articulaires. La technique est simple : injections intramusculaires de 4 cc., toutes les 24 ou 36 heures jusqu'au total de trois injections. Dans les cas rebelles, il est évident que le nombre des injections, comme l'intervalle entre elles, peuvent être augmentés. Le seul inconvénient est l'atténuation des chocs avec la répétition des injections.

Arthrites chroniques déformantes. — Dans un cas de polyarthrite chronique déformante associée à une dilatation des bronches, JACQUET, ROQUEJEOFFRE et ALAVOINE ont obtenu une amélioration très nette et simultanée des poussées articulaires et de la bronchorrhée par injection sous-cutanée d'un *lysat vaccin pneumo-strepto-diphthérique*. Les premières injections ont réalisé un véritable choc, avec grand frisson, élévation thermique à 40° et réaction locale intense. A noter que les deux processus, articulaire et bronchique, présentaient un rapport de causalité évident : ils évoluaient par poussées concomitantes depuis 7 ans.

Rhumatisme articulaire aigu. — LOEPER et DEGOS, en 1930, ont traité 10 malades atteints de rhumatisme articulaire aigu, par injections sous-cutanées ou intramusculaires de diverses variétés de vaccins, monomicrobiens ou mixtes. Pour déterminer le vaccin à utiliser dans chaque cas, les auteurs étudient les intradermo-réactions avec divers germes ou filtrats microbiens : ils préparent un vaccin avec les germes donnant une réaction positive. Les préparations microbiennes ainsi employées sont : soit un *vaccin staphylococcique, streptococcique ou mixte*, soit le *dmegon* (gonococcique), soit enfin le *propidon*. Ils injectent le vaccin aux doses de 1/4 de cc. à 3 cc. par voie sous-cutanée ou intramusculaire : le nombre total d'injections varie suivant les cas.

Les réactions observées comportent surtout une élévation

thermique et une réaction locale ; elles s'accompagnent d'un certain degré de polynucléose.

Les résultats obtenus furent très bons : la guérison est survenue rapidement, alors qu'il s'agissait souvent de formes subaiguës, récidivantes, et rebelles au salicylate de soude à doses suffisantes (9 à 12 gr. par la bouche et 2 à 4 grs par voie intra-veineuse). Dans un cas, le vaccin a permis l'action du salicylate, alors que l'une et l'autre médications demeuraient séparément inactives. Chez un autre malade, après échec du propidon, le vaccin staphylococcique entraîna la guérison.

Les auteurs expliquent ces résultats par une conception personnelle de la maladie de Bouillaud. Il s'agirait non d'une entité bactériologique, mais d'une simple modalité clinique, « réaction polyarticulaire aiguë, phlegmasique, superficielle, non suppurative, compliquée souvent de localisations cardiaques et habituellement sensible au salicylate de soude ». De sorte qu'ils sont persuadés de la spécificité des vaccins et de la non spécificité de la maladie rhumatismale, relevant des germes les plus divers : d'où l'intérêt de rechercher par intradermo-réaction, le microbe à utiliser dans chaque cas.

D. — Vaccins dits spécifiques.

Vaccin de Bertrand. — BERTRAND d'Anvers, en 1920, préconise un vaccin qu'il dit spécifique : il s'appliquerait aussi bien aux arthrites chroniques qu'à la maladie de Bouillaud. Des indications aussi étendues semblent peu compatibles avec une véritable spécificité d'action ; d'ailleurs les résultats obtenus paraissent peu démonstratifs.

Vaccin de Cecil. — CECIL, de New-York, a découvert, en collaboration avec NICHOLS et STAINSBY, un germe, isolé du sang ou du liquide articulaire des malades atteints de polyarthrite chronique.

COSTE, FORESTIER et REILLY ont vainement recherché ce germe ; ils ont cependant obtenu une sédation relative des dou-

leurs dans les arthrites chroniques par l'emploi de ce vaccin, en injections sous-cutanées et surtout intraveineuses, mais de tels résultats ne permettent nullement d'affirmer une action spécifique.

Auto-vaccins. — La conception de l'infection focale, qui domine la pathogénie des polyarthrites chroniques pour beaucoup d'auteurs anglo-saxons, les a poussés à utiliser, dans le traitement de ces syndromes, des vaccins préparés avec les microbes recueillis dans les cavités naturelles du malade. Ces vaccins, soi-disant spécifiques, semblent avoir donné des résultats tout à fait inconstants, bien souvent analogues à ceux de la protéinothérapie banale.

La possibilité d'une certaine spécificité, dans le sens où la comprennent TEISSIER et REILLY, explique cependant certaines améliorations remarquables obtenues par de tels vaccins. Le mécanisme d'action se réduit à un effet de choc, plus intense et parfois curateur, si le malade est sensibilisé à l'égard du microbe injecté. En somme, ces vaccins n'agissent nullement en vertu d'une spécificité immunologique et leur utilisation se rattache dans la majorité des cas à une action de bactériothérapie banale.

4) ANTIGÈNES TUBERCULEUX.

L'étiologie bacillaire intervenant dans certaines variétés d'arthrites, groupées par TEISSIER et ROQUE sous le nom de « rhumatisme tuberculeux », il était logique d'essayer les antigènes tuberculeux dans ce groupe d'affections articulaires.

A. — Tuberculine.

La tuberculine a été relativement peu utilisée. MULLER et WEISS l'ont essayée dans le traitement des arthrites gonococciques (1916). Elle a été employée par BEZANÇON, WEIL, DE-

LARUE et OUMANSKY, chez une malade atteinte d'un syndrome polyarticulaire à forme hydarthrodiale, survenant par poussées ; à noter que le liquide articulaire tuberculisait le cobaye : la guérison fut obtenue par des doses minimales de tuberculine.

Tout récemment, FOURESTIER et DESSEIGNE ont rapporté les résultats favorables obtenus dans 7 cas de polyarthrites chroniques par l'emploi de la tuberculine, seule ou associée à l'aurothérapie. Après avoir soigneusement vérifié l'absence de toute lésion pulmonaire tuberculeuse, même peu évolutive, et pratiqué une cuti-réaction à la tuberculine, ils injectent par voie sous-cutanée $1/32$ de centimètre cube, puis $1/16$, $1/8$, $1/4$, $1/2$, 1 cc. de tuberculine brute diluée au $1/100$. Le rythme et le nombre des injections sont extrêmement variables suivant les malades : en moyenne 16 à 20 injections pour une série de trois mois, avec un repos de un mois et demi. Les séries peuvent être renouvelées, au total 18 mois de traitement.

Généralement, ils associent une injection intramusculaire par semaine d'une solution aqueuse d'un sel d'or à 0,05 ou 0,10 centigramme et une injection intraveineuse bi-hebdomadaire de formine iodée. Les réactions observées sont vives, la température atteint 38° à 40° , les réactions focales sont intenses ; on note une réaction locale. Pour eux, le mode d'action comporte un mordantage des lésions sous l'influence de la tuberculinothérapie, qui agit à titre non spécifique et permet une meilleure attaque chimiothérapique par l'or et l'iode.

B. — Autres antigènes.

L'antigène méthylique de NÈGRE et BOQUET, le vaccin de VAUDREMER, ont été peu employés et se sont d'ailleurs montré peu efficaces. L'allergine de JOUSSET a été utilisée surtout par WEISSENBAACH, avec des résultats très inconstants.

C. — Cuti-vaccins mixtes.

PONNDORF a utilisé dans la tuberculose un cuti-vaccin polymicrobien. Mais on s'est rapidement aperçu, et PONNDORF le

premier, que ce procédé semblait posséder une vertu thérapeutique chez des malades indemnes de toute atteinte tuberculeuse. C'est ainsi que, primitivement instaurée comme méthode spécifique, la cuti-vaccination des arthrites chroniques est devenue une médication non spécifique, dont le mécanisme d'action s'apparente très vraisemblablement à celui de la bactériothérapie banale. Le choc est cependant plus intense, et peut être plus efficace, en raison de la « réactivité » du revêtement cutané et de la fréquence de l'allergie tuberculinique.

COSTE et LACAPÈRE se sont faits les défenseurs de cette méthode, qu'ils préconisent dans les syndromes d'arthrites. Les vaccins utilisés sont soit le cuti-vaccin de PONNDORF, soit celui de PAUL. Le premier comporte trois variétés : *vaccin A*, composé de tuberculine et d'un auto-lysate de bacilles de Koch ; *vaccin B*, comportant en plus un auto-lysate de streptocoques, staphylocoques, pneumocoques et bacilles de Pfeiffer ; *vaccin C*, se distinguant du précédent par l'adjonction d'un auto-lysate de gonocoques. On pratique sur la peau une série de scarifications très serrées, en tous sens, sur une surface de 2 à 3 centimètres carrés au début, qui peut atteindre dans la suite 8 à 10 cent. On fait saigner, puis le vaccin est répandu sur la plaie (8 à 10 gouttes) et on malaxe assez longuement pour le faire pénétrer : trois à quatre scarifications sont pratiquées à chaque séance. Les scarifications sont répétées à intervalle de deux à trois semaines ; au total 6 applications constituent une série de traitement.

Les *réactions* sont de trois ordres : réactions locales, qui varient depuis une rougeur légère jusqu'au gonflement érythémateux avec croûtes et réaction ganglionnaire ; réactions générales, avec élévation de la température à 39° ou 40° pendant un à deux jours ou davantage ; réactions focales, comportant une recrudescence des douleurs articulaires.

Les *résultats* semblent proportionnels à l'intensité des réactions focales et générales. Ils sont nuls dans les arthroses, ils semblent réels au contraire dans les arthrites. COSTE et LACAPÈRE rapportent les effets observés chez 85 malades : 67 poly-

arthrites avec 38 améliorations et 13 guérisons ; 18 monoarthrites avec 4 améliorations et 10 guérisons. Il faut remarquer que, parmi ces observations, quatre seulement concernent la polyarthrite déformante progressive du type Charcot.

FORESTIER a reconnu les bons effets de la médication dans les arthrites chroniques infectieuses, mais pour les polyarthrites déformantes, il constate que les résultats sont beaucoup moins satisfaisants.

En Allemagne, Rocco a traité par le cuti-vaccin de Paul, 402 malades atteints des formes les plus diverses d'arthrites aiguës, subaiguës et chroniques, de sciatiques, lumbagos... Les résultats qu'il obtient sont classés ainsi : 259 guérisons, 110 améliorations et 33 échecs.

FREUND (1927), après essai de la méthode chez 50 malades, pense que la cuti-vaccination ne donne que des résultats assez médiocres dans les cas avancés et souvent éphémères dans les formes moins graves de polyarthrites chroniques.

GRABLI (1931) indique qu'il a obtenu par le cuti-vaccin de PONNDORF trois guérisons, dix améliorations et trois échecs, dans diverses formes d'arthrites gonococciques.

La *contre-indication* essentielle est représentée par l'imprégnation tuberculeuse : une grande prudence est alors de rigueur dans la conduite du traitement, qui est absolument contre-indiqué s'il s'agit de tuberculose pulmonaire. COSTE signale d'autre part un cas de rhumatisme articulaire aigu, où une scarification cutanée au vaccin de PONNDORF provoque une violente poussée de polyarthrite aiguë généralisée et fébrile, dont triomphe avec quelque peine un traitement salicylé énergique.

Quant au *mode d'action*, il s'explique par le choc réalisé : COSTE et LACAPÈRE pensent que cette cuti-vaccination agit mieux que les autres procédés de choc, d'une part parce qu'elle intéresse le revêtement cutané, d'autre part parce que l'organisme se sensibilise tout entier et très intensément vis-à-vis de la tuberculine. En tous cas l'efficacité, d'ailleurs relative, de la méthode, ne permet nullement d'étendre la notion de « rhumatisme tuberculeux ».

INOCULATION DE PARASITES.

On peut rattacher à la bactériothérapie non spécifique l'emploi d'agents parasitaires, au lieu de bactéries, comme méthode de pyrétothérapie : la fièvre est ici aussi le résultat d'un choc, mais, différence capitale, il faut transmettre la maladie à l'organisme pour qu'il réalise ce choc.

A) *Malariathérapie*. — La malariathérapie a été utilisée dans le traitement des affections articulaires, en particulier par les auteurs étrangers. En Allemagne, NAST et RIEBE en 1931 l'emploient dans la gonococcie simple ou compliquée, spécialement dans les complications articulaires ; de même WERTHER et KOESTER (1931) ; MUCHA et RIEGER (1933). En Amérique, CECIL, FRIESS, NICHOLLS et THOMAS en 1935, utilisent cette méthode dans 13 cas de polyarthrites chroniques. Ils transmettent le paludisme par piqûres de moustiques, inoculant le *plasmodium vivax*. Le nombre des accès réalisés atteint en moyenne 10, mais peut varier de 3 à 15. L'arrêt est obtenu par le sulfate de quinine : chez 8 malades, il y eut, quelques mois après, une reprise des accès, qui cédèrent d'ailleurs facilement au traitement. Les résultats immédiats sont excellents, toujours assez rapidement obtenus et sans que la répétition des accès fébriles augmente sensiblement l'amélioration initiale. Mais ces améliorations ne persistent pas, du moins aussi nettes. Après trois mois, une partie des symptômes réapparaissaient chez la plupart d'entre eux ; six mois après, sur les 13 malades : un seul était guéri, quatre améliorés et huit sans changement. Il faut noter qu'il s'agissait de cas anciens : un seul avait débuté quatre mois avant l'utilisation de la malariathérapie, il a été guéri ; les autres dataient au minimum de deux ans. Chez 7 malades, la polyarthrite s'accompagnait de déformations et d'ankylose partielle.

La malariathérapie est également une thérapeutique de choc : ABRAMI et SÉNEVET ont montré la similitude qui existe entre

l'accès palustre et la réaction thermique due à l'injection intraveineuse de métaux colloïdaux ou de vaccins. Ils ont constaté en effet les symptômes de la crise hémoclasique une à trois heures avant l'accès fébrile : la tension artérielle s'abaisse en moyenne de 2 à 3 centimètres de mercure pour la maxima, le chiffre de la minima baisse de 1/2 à 1 cent., mais peut ne pas varier. La tension remonte ensuite et dépasse le taux initial au moment du frisson. Quant à la leucopénie, elle est nette : de 6.000 à 8.000 le taux des globules blancs descend à 5.000, 3.000 et même 2.000. Cet abaissement leucocytaire persiste pendant 3/4 d'heure à une heure, puis le taux s'élève et on constate une leucocytose de 12.000 à 15.000, au moment du frisson. Ce choc est dû à l'éclatement des rosaces et à la pénétration brutale des mérozoïtes dans le torrent circulatoire.

B) *Récurrentothérapie*. — COSTE a essayé en 1931 la récurrentothérapie par « *treponema hispanicum* » dans les polyarthrites. A côté d'échecs complets, il a observé des améliorations et même un succès remarquable : « une polyarthrite cryptogénétique avec état sub-fébrile, évoluant depuis 10 mois chez un homme d'une quarantaine d'années, et ayant abouti à des lésions prolifératives importantes des genoux et des jointures des extrémités, régressa complètement dès la fin des accès fébriles. »

En somme, ces méthodes utilisant l'inoculation de parasites, qui confèrent à l'organisme une maladie véritable avec violentes réactions parfois récidivantes malgré le traitement, ne donnent pas de résultats supérieurs à ceux de la pyrétothérapie banale par injections intraveineuses de vaccin. Or ces dernières ont l'avantage de ne provoquer qu'une maladie tout à fait atténuée et transitoire, suscitant cependant de la part de l'organisme de vives réactions aussi souvent curatrices.

CONCLUSIONS

Comme dans la protéinothérapie, on doit distinguer deux variétés de bactériothérapie, d'après le mode d'introduction des germes microbiens.

D'une part, l'emploi des vaccins par voie *intraveineuse*, accessoirement par voie *intra-articulaire* ou *intra-urétrale* dans le cas particulier de la gonococcie, ou par *scarifications cutanées* dans le cas de l'antigénothérapie tuberculeuse : le choc réalisé est constant, violent et souvent curateur, du moins dans les formes aiguës et subaiguës. Dans ce premier groupe de faits, la voie d'introduction, quels que soient les microbes utilisés et pourvu que leur nombre soit suffisant, assure la constance et l'intensité des réactions. Mais la méthode se trouve limitée par le danger de ces chocs violents, par exemple dans le cas du vaccin T. A. B. : la possibilité d'accidents nécessite en tous cas une surveillance prolongée du malade, ce qui restreint notablement le champ d'application de cette thérapeutique.

D'autre part, l'injection *sous-cutanée* ou *intramusculaire* provoque des réactions de même ordre, mais beaucoup moins vives dans la majorité des cas et leur efficacité se montre très aléatoire. Cependant, dans cette deuxième variété de faits, il peut arriver que la bactériothérapie réalise des chocs intenses et curateurs, lorsqu'elle exploite l'état d'allergie du malade vis-à-vis du germe utilisé : c'est en ce sens qu'on peut parler de bactériothérapie spécifique. Nous avons vu que les opinions sur la réalité d'une allergie dans la gonococcie sont contradictoires ; son existence possible doit toutefois indiquer l'emploi du vaccin gonococcique en association avec les méthodes de choc. D'un autre côté la sensibilisation peut expliquer certaines améliorations surprenantes dans des cas de polyarthrites chroniques, comme celui que nous avons observé.

Mis à part les essais de bactériothérapie sous-cutanée réalisés par LOEPER et DEGOS, cette méthode n'a guère été employée dans le *rhumatisme articulaire aigu* ; la bactériothérapie par

voie intraveineuse donne des chocs qui, avec les vaccins employés, retentissent trop fortement sur l'appareil cardio-vasculaire pour qu'on puisse la préconiser dans la majorité des cas de maladie de Bouillaud.

Les *arthrites infectieuses aiguës et subaiguës* représentent au contraire le triomphe de la bactériothérapie intraveineuse ; dans ces cas, le danger des chocs, quoique toujours possible avec certains vaccins, est notablement atténué par le fait que les malades sont le plus souvent des sujets jeunes ou tout au moins indemnes de tares organiques.

Dans les *syndromes articulaires chroniques*, la méthode peut être dangereuse pour des sujets souvent âgés, toujours hypersensibles et parfois tarés : aussi doit-on souvent hésiter à faire courir ce risque au malade, pour un bénéfice parfois remarquable, mais parfois aussi inexistant.

TROISIÈME PARTIE

LE VACCIN ANTICHANCRELLEUX DANS LES SYNDROMES ARTICULAIRES (DMELCOTHÉRAPIE)

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS — HISTORIQUE.

L'heureux effet de la chaleur sur la douleur articulaire est une notion connue de toute antiquité. Un regain d'actualité fut conféré à cette méthode thérapeutique par l'emploi de la bactériothérapie intraveineuse d'une part et des moyens physiques thermogènes d'autre part. Nous avons précédemment indiqué que, depuis longtemps déjà, surtout à l'étranger, on utilisait pour produire des chocs pyrétogènes, des injections intraveineuses de vaccin, surtout typhique, dans le traitement des diverses variétés d'arthrites. D'un autre côté, la fièvre artificielle engendrée par des méthodes physiques, surtout la dia-

thermie et l'électropyrexie par ondes courtes, fut expérimentée dans de nombreuses affections, parmi lesquelles les syndromes articulaires de toute nature, et plus particulièrement les arthrites blennorragiques en raison de la sensibilité du gonocoque à la chaleur. Sans insister sur les divers moyens physiques de production de la fièvre, nous aurons cependant l'occasion de revenir sur les résultats obtenus dans les arthrites par ces procédés, quand nous essayerons d'élucider le mécanisme d'action du choc.

Quoiqu'il en soit, il est incontestable que toute médication de choc entraîne à un degré plus ou moins élevé, une hyperthermie et constitue par conséquent une forme de pyrétothérapie. La faveur de plus en plus grande qui s'attache à ce procédé thérapeutique, explique l'emploi du dmelcos dans les syndromes articulaires.

PAWLAS, dès 1932, en Allemagne, utilise soit le vaccin antityphoïdique, soit le vaccin antichancrelleux par voie intraveineuse dans le traitement de la gonococcie. La même année, SAAD, à Beyrouth, préconise des injections endoveineuses de vaccin antichancrelleux dans les complications de la blennorragie ; RICHET fils et FACQUET l'appliquent en 1933 au traitement des épididymites gonococciques.

C'est en 1933 que Charles RICHET fils, FACQUET et Mlle DAVOUS utilisent pour la première fois en France le dmelcos dans le traitement des arthrites infectieuses aiguës et subaiguës ; Mlle DAVOUS, dans sa thèse, groupe 9 observations d'arthrites guéries par ce traitement.

DUMITRESCO et PETREA publient quelques mois plus tard, les heureux effets qu'ils ont observés dans le traitement de 5 cas d'arthrites gonococciques aiguës par le vaccin antichancrelleux.

COSTE rapporte les bons résultats qu'il a obtenus par le dmelcos dans un cas de polyarthrite psoriasique. Enfin tout récemment (1936), SOWIAKOWSKI étudie l'action du dmelcos dans le traitement de la blennorragie.

Depuis deux ans, à l'instigation de notre maître M. le professeur RIMBAUD, nous étudions dans son service de Clinique médicale et dans divers services des Hôpitaux de Montpellier,

le traitement des syndromes articulaires par les injections intra-veineuses de dmelcos. Nous avons pu réunir vingt-huit observations, que nous allons rapporter et à la suite desquelles nous résumerons celles que nous avons retrouvées dans la littérature. Nous exposerons ensuite l'étude de cette méthode thérapeutique, en essayant enfin d'en tirer quelques conclusions théoriques et pratiques sur la médication de choc dans les syndromes articulaires.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

I. — OBSERVATIONS PERSONNELLES.

1) ARTHRITES AIGÜES.

Observation II. — Ostéoarthrite gonococcique du poignet et de la main, à forme pseudo-phlegmoneuse, datant de 16 jours. Guérison de l'arthrite du poignet en six semaines ; grande amélioration des arthrites carpiennes.

C... André (*service de M. le professeur JEANBRAU*), mosaïste, 21 ans. — Entre à la salle St-Roch le 21 janvier 1936 pour arthrite gonococcique du poignet. Ce malade a déjà été hospitalisé dans le service d'Urologie du 27 mars au 27 mai 1934, pour arthrite légère du genou droit d'origine gonococcique : un traitement par le vaccin Demonchy en injections intramusculaires entraîna la guérison. Il a contracté une nouvelle blennorragie il y a un mois, et depuis 15 jours, il a vu apparaître un gonflement du poignet gauche, accompagné de très violentes douleurs. Il accuse aussi des douleurs à la hanche et au creux poplité à gauche. L'écoulement urétral persiste.

Antécédents : Aucune maladie antérieure ; pas de syphilis, ni d'éthylisme. Rien à noter dans les antécédents familiaux.

Examen : Volumineuse tuméfaction du poignet gauche, remon-

tant sur la partie inférieure de l'avant-bras et s'étendant aussi au dos de la main ; rougeur et chaleur des téguments, qui réa-
lisent l'aspect pseudo-phlegmoneux. Douleurs vives à la palpa-
tion ; immobilisation à peu près complète de l'articulation. Les
autres jointures ne présentent aucune modification objective.

Autres appareils : rien à signaler. Tension artérielle : 13-8,
à l'appareil de Vaquez.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,35 cg.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Kahn,
Müller, Meinicke) : négatives.

Glycémie : 1 gr. 03.

Réserve alcaline : 53 cc. de CO² % de plasma.

Urines : Présence de pus ; aucun autre élément anormal.

Goutte urétrale : Présence de pus et de gonocoques.

Examen radiologique (21 février 1936) : Raréfaction et décal-
cification des os du carpe, accompagnées de tassement ; on
constate en effet la diminution des interlignes articulaires, no-
tamment entre le grand os et l'os crochu, et d'autre part entre
la deuxième rangée du carpe et les métacarpiens.

Evolution et traitement. — Il s'agit donc d'une arthrite gono-
coccique grave du poignet et de la main gauches. Le traitement
comporte 9 injections de dmelcos aux doses progressives de 1/4,
1/2, 3/4 et 1 cc., ces dernières répétées plusieurs fois. Les injec-
tions entraînent pour la plupart des chocs violents avec hyper-
thermie élevée (40°-40°5) et souvent prolongée, pendant 48 heures
en moyenne. Les phénomènes fluxionnaires, rougeur, gonflement
et douleur, s'atténuent dès les premières injections. Mais le ma-
lade accepte mal les vives réactions que détermine le vaccin et
refuse les injections. Pendant une semaine, celles-ci sont inter-
rompues et on essaye le sulfarsenol.

Mais, si le gonflement a dès le début beaucoup diminué, les
douleurs et surtout l'impotence persistent : aussi le malade
réclame lui-même le dmelcos, qui est repris le 8 février. L'amé-
lioration progresse et, le 28 février, après la fin du traitement
par le vaccin, l'articulation du poignet a repris sa souplesse et
son volume normal. Seule l'articulation médiocarpienne gauche
est encore tuméfiée. Deux séances de radiothérapie sont pra-
tiquées.

A la sortie, le 10 mars 1936, le poignet est complètement
guéri, l'articulation médio-carpienne est encore légèrement aug-

mentée de volume ; les douleurs ont totalement disparu ; il persiste seulement une légère diminution des mouvements.

Observation III. — Ostéo-arthrite gonococcique du poignet à forme pseudo-phlegmoneuse, datant de 27 jours. Guérison en un mois.

S... Marcelle (*service de M. le professeur VIRES : observation due à l'obligeance de M. le professeur PUECH*), 42 ans, sans profession. — Entre le 29 juillet 1933 à la salle Espéronnier pour arthralgies violentes des poignets et des chevilles. Celles-ci ont débuté le 12 juillet 1933 brusquement et interdisent tout mouvement des articulations intéressées ; depuis le début, les douleurs s'accompagnent de gonflement articulaire et de fièvre.

Antécédents : La malade présente depuis longtemps des pertes blanches abondantes ; elle est bien réglée. Il y a un an, elle a souffert d'une crise articulaire fébrile, qui a duré 5 mois.

7 enfants en bonne santé.

Examen : La main et le poignet droits sont rouges, volumineux, très douloureux, spontanément et à la palpation. La mobilisation est absolument impossible. A gauche, on note une tuméfaction plus discrète du poignet, avec vives douleurs à la mobilisation qui est très limitée.

L'examen cardio-vasculaire révèle l'existence d'un frémissement cataire à la pointe ; on note une vibration mitrale et un dédoublement du second bruit. Tension artérielle 15-8 (à l'appareil de Vaquez).

La température est à 38°3.

Examens de laboratoire :

Urines : Traces nettes d'albumine ; excès d'urobiliné et présence de sels biliaires ; réaction de Meyer : négative ; pas de cylindres ; rapport de Derrien 6,3 %.

Le prélèvement utérin montre de nombreux polynucléaires et une flore microbienne variée, mais n'a pas permis de voir de gonocoque.

Examen radiographique (16 août). — Poignet gauche : décalcification de la base du métacarpien, du massif carpien, de l'extrémité inférieure du radius et du cubitus. Les interlignes articulaires sont peu visibles, notamment les interlignes médio-

Jours de la maladie		Dates du mois		T.	
8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31
32	33	34	35	36	37
38	39	40	41	42	43
44	45	46	47	48	49
50	51	52	53	54	55
56	57	58	59	60	61
62	63	64	65	66	67
68	69	70	71	72	73
74	75	76	77	78	79
80	81	82	83	84	85
86	87	88	89	90	91
92	93	94	95	96	97
98	99	100	101	102	103
104	105	106	107	108	109
110	111	112	113	114	115
116	117	118	119	120	121
122	123	124	125	126	127
128	129	130	131	132	133
134	135	136	137	138	139
140	141	142	143	144	145
146	147	148	149	150	151
152	153	154	155	156	157
158	159	160	161	162	163
164	165	166	167	168	169
170	171	172	173	174	175
176	177	178	179	180	181
182	183	184	185	186	187
188	189	190	191	192	193
194	195	196	197	198	199
200	201	202	203	204	205
206	207	208	209	210	211
212	213	214	215	216	217
218	219	220	221	222	223
224	225	226	227	228	229
230	231	232	233	234	235
236	237	238	239	240	241
242	243	244	245	246	247
248	249	250	251	252	253
254	255	256	257	258	259
260	261	262	263	264	265
266	267	268	269	270	271
272	273	274	275	276	277
278	279	280	281	282	283
284	285	286	287	288	289
290	291	292	293	294	295
296	297	298	299	300	301
302	303	304	305	306	307
308	309	310	311	312	313
314	315	316	317	318	319
320	321	322	323	324	325
326	327	328	329	330	331
332	333	334	335	336	337
338	339	340	341	342	343
344	345	346	347	348	349
350	351	352	353	354	355
356	357	358	359	360	361
362	363	364	365	366	367
368	369	370	371	372	373
374	375	376	377	378	379
380	381	382	383	384	385
386	387	388	389	390	391
392	393	394	395	396	397
398	399	400	401	402	403
404	405	406	407	408	409
410	411	412	413	414	415

10g
12g
12g
14g
14g

SALICYLATE DE NA

VACCIN DEMONCHY 1/4 cc

PROGONE

VACCIN: 1/2 cc

PROGONE

VACCIN: 3/4 cc

PROGONE

VACCIN: 1cc

PROGONE

DMELCOS: 1cc

DMELCOS: 1cc, 5

DMELCOS: 2cc

</

carpien et carpo-métacarpien. Ces lésions répondent à de l'ostéo-arthrite.

Evolution et traitement. — On institue un traitement par la gonacrine à 2 % en injections intraveineuses quotidiennes de 5 cc. pendant 10 jours : échec. Le 2 août, on note la persistance des signes initiaux à droite, et l'apparition à gauche d'un gros œdème rouge, douloureux, du poignet et de la main, réalisant l'aspect pseudo-phlegmoneux. La flexion et l'extension sont très douloureuses, la supination fortement limitée. La température s'élève tous les soirs à 38°3, 38°5.

Le 9 août, première injection intraveineuse de dmelcos : 225 millions de germes. L'amélioration dès le lendemain est nette, en particulier la douleur est considérablement atténuée. Le 12 août, injection de 335 millions : accentuation de l'amélioration ; le surlendemain la température s'abaisse à 37° : elle s'y maintiendra ultérieurement. Les phénomènes fluxionnaires ont régressé en grande partie, mais l'impotence persiste à gauche. Trois injections de dmelcos sont encore pratiquées aux doses progressives de 450, 550, 675 millions de germes : l'amélioration est considérable. On complète les résultats ainsi obtenus par une séance de radiothérapie sur le poignet gauche, qui demeure raide malgré la disparition à peu près totale des phénomènes inflammatoires. Massage et mobilisation sont également utilisés.

L'apyrexie se maintient et la malade sort complètement guérie le 27 septembre 1933, pour passer dans le service de Gynécologie : en effet, éventualité d'ailleurs fréquente, la métrite, très vraisemblablement gonococcique, persiste alors que la complication articulaire est guérie.

Observation IV. — Polyarthrite aiguë gonococcique, datant de 20 jours. Guérison en 10 jours.

J... Raymond (*service de M. le Médecin Lieutenant-Colonel CAZALAS*), 21 ans. — Envoyé à la salle Kiener le 4 mars 1936, pour polyarthrite aiguë fébrile.

Le début, qui remonte à 8 jours, a été marqué par l'apparition de douleurs des genoux et des épaules, entraînant rapidement une impotence fonctionnelle absolue des articulations atteintes. Actuellement le malade souffre des deux genoux, du coude, du pied gauche et de l'épaule droite. Ces douleurs sont violentes et interdisent tout repos. La température est à 39°8.

Antécédents : N'a jamais souffert des articulations. Blennorragie il y a 5 mois : l'écoulement est tari, mais il persiste une goutte matinale. Appendicectomie il y a plusieurs années.

Rien à noter dans les antécédents familiaux.

Examen : Aux genoux, douleurs très vives à la pression de l'interligne et des extrémités osseuses. Mobilisation très douloureuse et limitée. Pas de choc rotulien. Douleur à la mobilisation des articulations tibio-tarsienne gauche et scapulo-humérale droite.

Gorge normale. Cœur et poumons : rien à signaler.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,26 cg.

Gono-réaction (17 mars) : fortement positive.

Urines : Aucun élément anormal (avant et après dmelco-thérapie).

Goutte urétrale : Présence de gonocoques.

Cuti-réaction à la tuberculine : +.

Evolution et traitement. — En présence de ces polyarthralgies fébriles, on essaye un traitement salicylé (10, 12, 14 grammes *ab ore* pendant 5 jours), qui ne donne absolument aucun résultat. La preuve de l'origine gonococcique étant faite par la présence de gonocoques urétraux et l'échec du salicylate, des injections de vaccin antigonococcique Demonchy sont pratiquées, aux doses progressives de 1/4, 1/2, 3/4 et 1 cc. tous les deux jours, alternées avec l'injection intraveineuse d'un composé d'acridine (Progone). Ces médications échouent : les douleurs persistent, la température se maintient à 38°-38°5, et s'élève même à 39°, le 16 mars.

Dès lors, on commence des injections de dmelcos ; dès la première (225 millions), qui entraîne une réaction violente avec élévation de la température à 40°2, le malade ressent une amélioration considérable. Deux autres injections aux doses de 335 et 450 millions, sont pratiquées. Après la troisième injection, la guérison est obtenue : disparition des douleurs et de la limitation des mouvements, apyrexie.

Le malade sort le 30 mars pour passer dans le service de dermato-vénéréologie, car un nouveau prélèvement a montré la persistance des gonocoques dans l'écoulement urétral.

2) ARTHRITES SUBAIGUËS.

Observation V. — Polyarthrite gonococcique aiguë, datant de 3 mois. Grande amélioration.

C... Augustine (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 33 ans, tisserande à Lodève. — Entre à la salle Grasset le 23 juin 1936 avec le diagnostic : syndrome polyarthralgique avec ébauche d'ankylose des articulations phalangiennes ; métrite et périmétrite gonococciques chez une syphilitique.

Le début remonte à deux mois : la malade note alors un gonflement des pieds et des mains, avec arthralgies localisées aux genoux et aux chevilles, sans fièvre. Au bout de 15 jours, les phénomènes douloureux augmentent : une cure salicylée pendant 15 jours n'amène aucune amélioration.

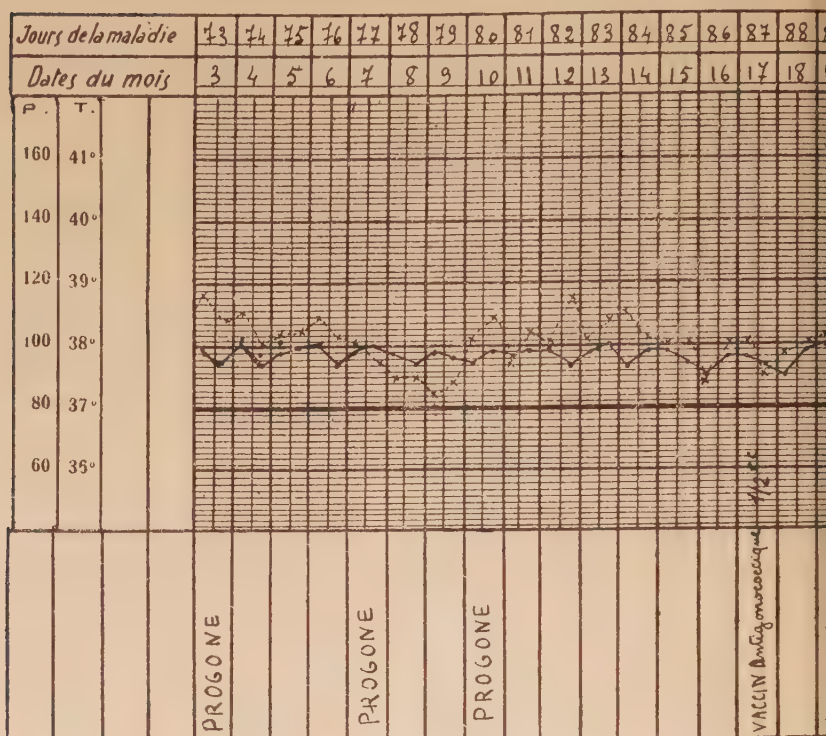
Il y a un mois, apparaissent des douleurs lombaires avec gêne respiratoire et céphalée : l'analyse des urines révèle une rétention des chlorures sans albuminurie. L'institution d'un régime et l'emploi de diurétiques entraînent une amélioration très nette des signes subjectifs et font disparaître les œdèmes. Pendant tout ce temps, les arthralgies persistent, et s'accompagnent d'une impotence de plus en plus accusée.

Antécédents : Une analyse sanguine pratiquée à l'occasion d'une céphalée persistante a montré, en novembre 1934, des réactions sérologiques fortement positives : Hecht Bauer N. H. ; Wassermann + + ; Kahn + + + ; Meinicke + + + ; Müller + + + +. Le traitement institué depuis lors a comporté 12 injections de Cyanure de Hg à 0,02 cg. et 10 injections de Muthanol.

La malade n'a jamais présenté de crises douloureuses articulaires. Son mari est en bonne santé. Elle a eu 6 grossesses. 1^{re} grossesse : enfant né à terme, bien portant ; 2^e grossesse : enfant né à terme, mort à 2 mois et demi ; 4 autres grossesses : accouchements prématurés et mort des enfants. Son père est mort à 55 ans ; sa mère est en bonne santé. Elle a deux sœurs, dont une atteinte de polyarthrite depuis plusieurs années.

Examen : Il existe des douleurs articulaires vives aux membres inférieurs, accrues par la mobilisation ; on constate un léger œdème des chevilles. Les articulations de la main et surtout des doigts sont tuméfiées et douloureuses. On note une légère

Salle GRASSET Lit 9



H. 294

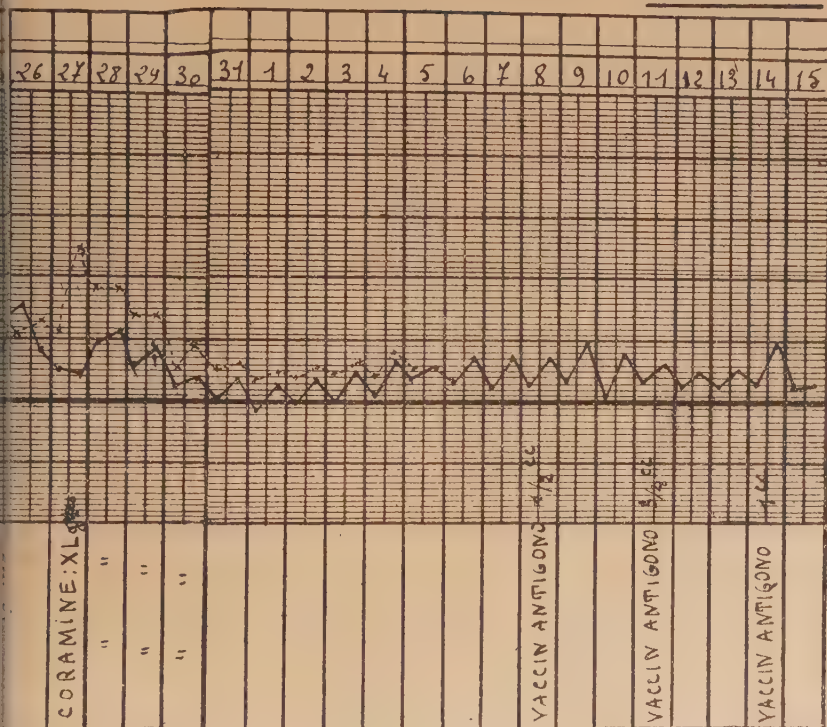
ankylose des articulations des poignets et des mains, rendant la flexion des doigts impossible et s'atténuant par la mobilisation progressive. Il existe aussi des phénomènes douloureux et on constate une raideur dans les articulations des épaules et de la région cervico-dorsale, ainsi que dans l'articulation temporo-maxillaire. Les douleurs sont surtout vives la nuit et le matin : elles interdisent tout sommeil.

L'examen gynécologique révèle une importante métrite avec légère périmétrite. — Appareil circulatoire : pouls à 120, tension artérielle : 13-8, à l'appareil de Vaquez. — Autres appareils : rien à signaler. La température est aux environs de 38°, 38°3.

T 1936

Obs. N° V

Obs. N° V



Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,23 cg.

Hecht Bauer et Bordet Wassermann : négatifs.

Kahn et Müller : $\pm$.

Numération globulaire :

Leucocytes	7.200
Poly Neutrophiles	75
— Eosinophiles	0
— Basophiles	0
Grands mononucléaires	1
Moyens mononucléaires	6
Lymphocytes	18

Urines : Albumine : traces nettes.

Réaction de Meyer : faiblement positive.

Culot : leucocytes, rares hématies, rares débris de cylindres granuleux.

Une analyse ultérieure a montré la disparition des hématies et des cylindres. Il persiste de légères traces d'albumine.

Écoulement vaginal : Présence de pus. Nombreux diplocoques à gram positif et à gram négatif, extracellulaires.

Evolution et traitement. — Le traitement par la chimiothérapie méthylacridinique (progone) n'entraîne aucune amélioration. Le 20 juillet, on fait une injection de 1/4 de cc. de dmelcos (55 millions de germes). Le choc est net, la température atteint 39°3 ; dès le lendemain matin, la malade accuse une amélioration sensible : elle a dormi, alors que les douleurs jusqu'à ce jour la tenaient éveillée une grande partie de la nuit ; elle s'assied sur son lit sans douleurs. On note une diminution de l'empâtement des mains ; la malade peut fléchir les doigts ; de même, les articulations vertébrales et scapulo-humérales sont beaucoup plus souples.

Une deuxième injection de 1/2 cc. est faite le 24 juillet, car les douleurs ont partiellement reparu depuis la veille. Une sédation absolue des douleurs est à nouveau enregistrée.

Mais le 27 juillet, 3 jours après l'injection, apparaît une douleur thoracique avec légère dyspnée, palpitations et tendance lipothymique ; le pouls s'accélère à 130. Un traitement par la Coramine (xl gouttes ab ore pendant 4 jours) amène la disparition rapide des troubles. Entre temps, la température s'est abaissée à 37° et s'y maintient ; les douleurs ont disparu. Il persiste seulement une raideur avec légère tuméfaction des articulations des doigts et des mains.

On complète le traitement par trois injections de vaccin anti-gonococcique (1/2, 3/4 et 1 cc.), et la malade sort le 15 août 1936, considérablement améliorée.

Observation VI. — Arthrite cervicale subaiguë d'origine staphylococcique, datant de 3 mois. Guérison en 15 jours.

Tr... Marie (*service de M. le professeur RIMBAUD*), couturière, 62 ans, entre à la salle Fouquet le 16 janvier 1935. — Cinq mois auparavant, elle a eu un anthrax de la nuque, qui a duré environ deux mois. Un mois après la guérison de l'anthrax, en novembre

1934, apparaissent de violentes douleurs occipitales, surtout nocturnes, s'atténuant au point de disparaître parfois dans la journée. Ces douleurs persistent depuis cette date et s'accroissent, malgré l'absorption d'antiréalgiques aussi variés que nombreux. Elles empêchent tout sommeil.

Antécédents : Fièvre typhoïde à 19 ans ; appendicite chronique ; ptose gastrique ; aurait eu des douleurs articulaires au membre supérieur gauche, il y a une vingtaine d'années. Rien à noter dans les antécédents familiaux.

Examen : Sur la partie inférieure de la nuque, siège une cicatrice de 4 à 5 cm. de diamètre, dépressible en son centre, empâtée et dure sur les bords, où la pression est légèrement douloureuse. La colonne vertébrale est souple ; pas de douleur à la percussion des apophyses épineuses.

L'examen général révèle l'existence d'une hernie crurale droite. Les réflexes tendineux sont vifs. Tension artérielle : 13,5-8, à l'appareil de Vaquez.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,40 cg.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Kahn, Meinicke, Müller) : négatives.

Numération globulaire :

Globules rouges	4.800.000
Globules blancs	8.000
Poly Neutrophiles	51
— Eosinophiles	1
— Basophiles	1
Lymphocytes	39
Moyens mononucléaires	5
Grands mononucléaires	3

Urines : Albumine, glucose, éléments biliaires : néant.

Pas d'excès d'urobiline.

Réaction de Meyer : négative — pas de cylindres.

Examen radiologique de la colonne cervicale. Face : légère décalcification généralisée et pincement entre la VI^e et VII^e cervicales. — Profil : becs de perroquet très prononcés au niveau des V^e, VI^e et VII^e vertèbres cervicales = arthrite chronique.

Evolution et traitement. — Un traitement diathermique est

institué, comportant au total 10 séances, du 20 au 30 janvier. On note, quelques jours après le début, une exacerbation des douleurs, avec irradiations de la nuque vers les membres supérieurs et la région dorsale. Les analgésiques n'agissent que très médiocrement sur ces phénomènes douloureux. Le 5 février, on fait une injection de $1/4$ de cc. de dmelcos. La malade ne ressent pas de frissons, mais seulement quelques vertiges avec bourdonnements d'oreille et la température s'élève à $38^{\circ}6$. Après la deuxième injection, les réactions sont plus violentes, la température s'élève à $39^{\circ}8$ et dans la nuit qui suit l'injection, la malade se sent soulagée et dort. Dès lors, l'amélioration s'accroît, et après une série de 5 injections (aux doses de $1/4$, $1/2$, $3/4$, 1 cc. et 1 cc. $1/2$), la malade ne souffre plus. Elle sort le 9 mars 1935.

Revue le 28 mai 1935 par M. le professeur RIMBAUD : elle n'a présenté depuis sa sortie aucun phénomène douloureux.

Observation VII. — Arthrite aiguë médio-tarsienne d'origine indéterminée datant de trois mois. Grande amélioration.

G... Joseph (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 44 ans, bûcheron. — Entre à la salle Combal le 3 juin 1936. La maladie a débuté il y a trois mois par des douleurs des pieds, accompagnées de crampes des mollets, s'exagérant à la marche et aussi pendant la nuit. Il note un gonflement intermittent des pieds, qui disparaît le matin au lever. Ces douleurs, devenues violentes, l'ont obligé très rapidement à interrompre son travail.

Antécédents : Blessure de guerre, siégeant à la région lombaire et perforation du tympan ; nie tout alcoolisme et tout antécédent vénérien.

Femme en bonne santé (pas de fausse couche), deux enfants bien portants.

Examen : Douleur vive à la pression des pieds, surtout dans la région plantaire et latérale interne. Mobilisation gênée par la douleur, intégrité des articulations tibio-tarsiennes ; tuméfaction de tout le pied, surtout à droite. Les autres articulations sont indemnes.

Cœur. — Tachycardie ; T. A. : 15-11,5 (à l'appareil de Vaquez) ; S. N. : exagération des réflexes rotuliens, qui sont polycinétiques. — Autres appareils : R. A. S. Apyrexie.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,20 cg.

Réactions sérologiques : Bordet Wassermann et Hecht

Bauer : négatifs ; Kahn $\pm$; Müller $\pm$.

Gono-réaction : négative.

Vernes-résorcine : 9.

Réaction de sédimentation (11 juin 1936) :

après 1 heure : 25

— 2 heures : 72

— 24 heures : 74

Numération globulaire :

Globules rouges 4.500.000

Globules blancs 5.200

Poly Neutrophiles 61

— Eosinophiles et Basophiles .. 0

Lymphocytes 35

Moyens mononucléaires 4

Grands mononucléaires 0

Urines : aucun élément anormal.

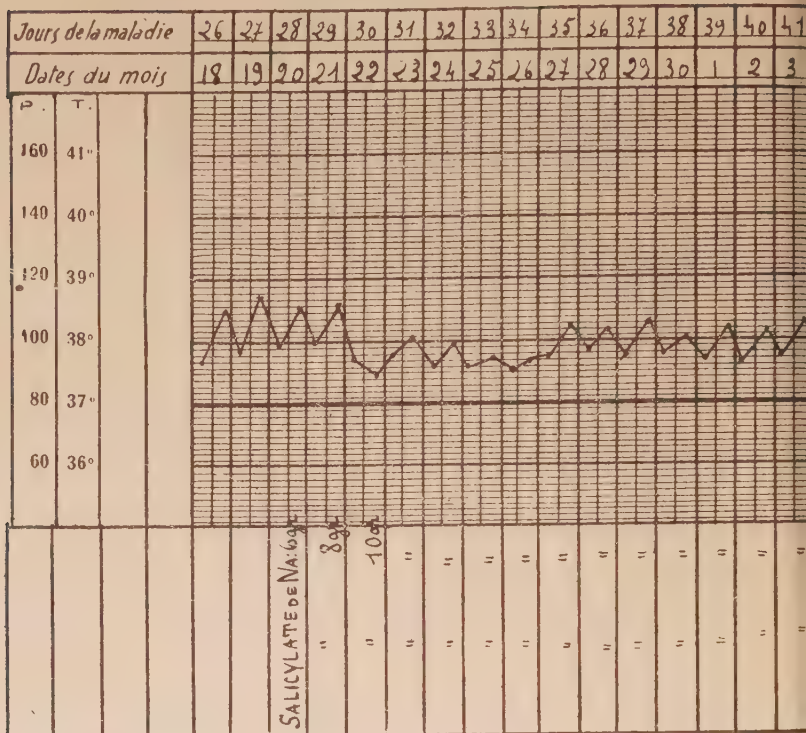
Radiographie des pieds : Décalcification des phalanges ; flou articulaire des IV^e et V^e articulations métatarso-cuboïdiennes droites, paraissant répondre à un processus d'arthrite. Calcification de quelques rameaux artériels.

Evolution et traitement. — On commence le traitement par le vaccin antichancrelleux le 12 juin 1936. Après chaque injection, la température s'élève à 40°, mais retombe dès le lendemain matin à 37°5. 5 injections ont été pratiquées aux doses croissantes habituelles (1/4, 1/2, 3/4, 1 cc., 1 cc. 1/2), à un intervalle de trois jours entre deux injections. La dmelcothérapie a notablement amélioré l'état du malade : les douleurs ont totalement disparu, l'œdème a régressé. Le malade sort le 2 juillet 1936 et reprend son travail.

Observation VIII. — Arthrite infectieuse subaiguë du poignet et du genou, datant de 2 mois. Guérison en 15 jours.

Cal... Albanie (service de M. le professeur RIMBAUD), 58 ans, sans profession. — Entre le 18 novembre 1933 à la salle Fouquet pour des phénomènes douloureux du poignet gauche et du

Salle Fouquet Lit 28



H. 294

genou droit, ayant débuté brusquement il y a un mois, d'abord au poignet, puis au genou. Les autres articulations n'ont jamais été intéressées, l'évolution fut apyrétique, au dire de la malade. Ces arthralgies ont été précédées d'un léger traumatisme de la jambe droite, qui a entraîné une plaie, ultérieurement suppurée.

Antécédents : Règles normales, pas de pertes blanches ; fièvre typhoïde à 19 ans.

Un enfant décédé en bas âge ; trois enfants vivants, dont une fille traitée pour tuberculose probable du genou.

Examen : Légère tuméfaction du genou droit et du poignet gauche. On ne peut apprécier l'aspect des téguments, depuis plusieurs jours imprégnés de pommade et légèrement macérés.

prélèvement dans le canal cervical n'a pas montré de gonocoque, mais seulement quelques polynucléaires.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie 0,27 cg.

Réactions sérologiques (Bordet-Wassermann, Hecht Bauer, Kahn, Meinicke, Müller) : négatives.

Séro-diagnostic de Wright : négatif.

Cholestérolémie : 1 gr. 88.

Uricémie : 0,042.

Urines : Traces nettes d'albumine, aucun autre élément anormal.

Examen radiologique : Au niveau du poignet, lésions de décalcification sur les épiphyses des os de l'avant-bras, du métacarpe et sur les os du carpe. Ces mêmes lésions se retrouvent au niveau du genou : elles peuvent bien correspondre radiologiquement à une arthrite d'origine gonococcique surtout pour le genou.

Examen bactériologique du liquide d'épanchement articulaire (28 novembre) : A l'examen direct, nombreux polynucléaires, quelques rares lymphocytes. pas vu de germes. Sur gélose ascite : pas de culture.

Evolution et traitement. — Un traitement par le salicylate de soude est institué : 6 gr., 8 gr., puis 10 gr. par jour pendant vingt-deux jours ; il ne donne aucun résultat appréciable.

Quatre injections intraveineuses de colloïdase de soufre sont ensuite pratiquées, aux doses croissantes de 1/2 cc., 1 cc., 1 cc. 1/2, 2 cc., tous les deux jours : on ne note aucune réaction nette, en particulier pas d'élévation thermique. Le soufre ne réalise aucune amélioration.

Le 22 décembre 1933, plus de deux mois après le début, on injecte 1/2 cc. de dmelcos : les réactions sont vives, la température s'élève à 39°7. Une amélioration très nette est notée : la tuméfaction et la douleur du genou et du poignet disparaissent, si bien que la malade peut descendre de son lit, alors qu'elle n'avait pu jusqu'alors poser le pied à terre. Une deuxième injection, 4 jours plus tard, accentue cette amélioration. La température s'abaisse à 37° et se maintient toujours ultérieurement au-dessous de 37°6.

Des séances de massage et de mobilisation complètent le résultat, si bien qu'à la sortie le 16 janvier 1934, le poignet est totalement guéri ; la malade marche sans douleur ; il persiste seulement une légère raideur de l'articulation du genou.

Observation IX. — Arthrite subaiguë interphalangienne des mains, localisation tibio-tarsienne gauche après traumatisme datant de deux mois. Légère amélioration.

Al... Louise (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 51 ans domestique. — Entre à la salle Fouquet le 12 octobre 1934 : début il y a un mois à la suite d'une chute ; arthralgies du pied gauche et plaie de la région calcanéenne droite. Actuellement la malade se plaint surtout d'une talalgie lancinante bilatérale rendant difficile la station debout ; la douleur est plus supportable en position assise ou couchée.

Antécédents : Aucun antécédent pathologique. Mariée, un enfant en bas âge, pas de fausse couche.

Examen : Cou-de-pied droit normal. A la région malléolaire interne gauche : gonflement et douleur provoquée à la mobilisation. Tendance au valgus du pied gauche. Micro-adénopathie inguinale bilatérale. On note des nodosités et un empâtement des articulations interphalangiennes des doigts.

Autres appareils : rien à signaler. Tension artérielle : 15-9 ; température : 37°2.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,20 cg.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Kahn, Meinicke, Müller) : négatives.

Urines : aucun élément anormal.

Radiographie des pieds et cou-de-pied (13 octobre 1934) : Décalcification extrêmement marquée siégeant au niveau du métatarse et des phalanges des deux pieds ; les dernières phalanges sont déformées.

Radiographie des poumons : Sommets voilés, hiles chargés et accusation très chargée du dessin pulmonaire dans les deux plages phréno-claviculaires.

Evolution et traitement. — Une cure salicylée et un traitement par le soufre colloïdal intraveineux ne donnent aucun résultat : on a fait 5 injections de colloïdase de soufre aux doses de 1/2, 1 cc., 1 cc. 1/2, 2 cc., 2 cc., du 12 au 22 octobre. Pas de réaction thermique notable.

On fait ensuite trois injections de dmelcos du 3 au 10 no-

vembre ($1/4$, $1/2$, $3/4$ de cc.) : les réactions sont vives, la température s'élève à 40° . Après la première injection on note une légère amélioration : pour la première fois depuis un mois, le malade a pu dormir. Les injections suivantes ne renforcent que modérément cette amélioration qui, en définitive, consiste surtout dans la sédation des douleurs et l'atténuation du gonflement.

On remplace le dmelcos par la crisalbine, dont on pratique 14 injections du 17 novembre au 2 décembre aux doses moyennes de 0,05 cg. à 0,30 cg. Ce traitement ne modifie pas l'état de la malade et n'augmente point l'amélioration qui a succédé à la dmelcothérapie. Un examen radiologique, le 22 décembre 1934, montre qu'il persiste une décalcification importante de tous les os du pied, de l'extrémité inférieure de la jambe, du tarse et du métatarse. Il existe un léger pincement articulaire et un flou au niveau de l'articulation tibio-tarsienne. La malade passe en chirurgie le 4 janvier 1935 pour application d'un appareil plâtré du membre inférieur.

Observation X. — Arthralgies tibio-tarsiennes avec œdèmes à la marche, datant de deux mois. Amélioration nette.

Mon... Célestin (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 37 ans, wagonnier à la Compagnie P.-L.-M. — Entre à la salle Combal le 22 février 1934 : depuis le 3 janvier 1934, il se plaint de douleurs aux chevilles et aux talons. Le début des douleurs s'est fait brusquement en 24 heures. Le malade a présenté pendant un mois un œdème important des chevilles, qui interdisait la marche. Actuellement, ces douleurs qui lui donnent la sensation de corps étranger dans l'articulation, apparaissent surtout à la marche et disparaissent au repos et à la chaleur. Elles siègent tantôt d'un côté, tantôt de l'autre et sont souvent très intenses, au point de s'irradier jusque dans les bourses. Les autres articulations sont indolores.

Antécédents : A noter que le malade a présenté à deux reprises en 1924 et 1930, des entorses tibio-tarsiennes à gauche.

Examen : Le cou-de-pied gauche est légèrement œdématié ; cet œdème remonte jusqu'au tiers supérieur du tibia. Pas de douleur ni de craquement à la mobilisation. Ebauche de genu varum à gauche.

Autres appareils : Rien à signaler ; tension artérielle : 14-8 (à l'appareil de Vaquez).

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,40 cg.

Cholestérolémie : 2 gr. 14.

Uricémie : 0,065.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Kahn, Meinicke, Müller) : négatives.

Urines : Aucun élément anormal.

Radiographie des cous-de-pied (22 février) : Pas d'image de lésion osseuse ou articulaire au niveau du cou-de-pied. Cependant au pied gauche, l'os trigone paraît détaché de l'astragale, ce qui n'existe pas au pied droit : ceci pourrait être rattaché à un traumatisme ; la calcification du pied gauche n'est pas aussi bonne qu'au pied droit.

Evolution et traitement. — L'Atophanyl n'a donné aucun résultat. Trois injections de dmelcos (1/2 cc., 1 cc. et 1 cc. 1/2), réalisant de vives réactions avec élévation thermique à 40°, 40°2, ont entraîné une amélioration nette : sédation des douleurs et disparition de l'œdème. Le malade sort le 5 avril 1934 pour reprendre son travail.

3) SYNDROMES ARTICULAIRES CHRONIQUES.

A. — Arthrites.

a) Mono ou polyarthrites infectieuses simples ou plastiques.

Observation XI. — Polyarthrite chronique gonococcique, datant de 6 mois et demi. Guérison en un mois.

G... Germain (*service de M. le professeur VIRE*s), 25 ans, ouvrier service vicinal. — Entre à la salle Bichat le 28 novembre 1935 pour polyarthrite gonococcique. Il a eu une blennorragie à la fin du mois d'avril 1935. Très rapidement après le début de l'écoulement urétral, il accuse des douleurs lombaires, puis

les douleurs siègent aux pieds, surtout à droite, et s'accompagnent de gonflement des chevilles. Le malade doit alors s'aliter pendant trois semaines. La température est aux environs de 37°5-37°8.

L'écoulement s'est tari un mois et demi après et les arthralgies ont disparu. Mais, après une rémission d'un mois environ, les phénomènes douloureux reparaissent plus accentués, siégeant surtout aux chevilles avec tuméfaction bilatérale et obligeant le malade, depuis quatre mois, à se servir d'une canne. Actuellement il se plaint de douleurs lombaires et tibio-tarsiennes, avec raideur des articulations surtout accusées le matin, régressant ensuite partiellement au fur et à mesure que le malade marche et « dérrouille » ses jointures. Il signale la persistance d'une goutte matinale.

Antécédents : Aucune maladie antérieure, en particulier pas de gonococcie auparavant. Rien à signaler dans les antécédents familiaux.

Examen : Tuméfaction des articulations tibio-tarsiennes, particulièrement accentuée à droite, pas de modification des téguments. La mobilisation est possible, mais très douloureuse, ainsi que la palpation de l'article. Il n'existe pas d'ankylose. Le genou droit est également douloureux à la palpation et à la mobilisation, il existe un choc rotulien très net. La percussion des apophyses épineuses de la colonne lombaire est douloureuse, on note un certain degré de raideur vertébrale. Les autres articulations sont indemnes.

L'examen des autres appareils ne révèle aucune modification ; la température est à 37°8 ; le pouls à 92 ; la tension artérielle est de 12-7 (à l'appareil de Vaquez).

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,25 cg.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Kahn, Müller, Meinicke) : négatives.

Gono-réaction : + + + +.

Vernès-résorcine : 82.

Réactions de sédimentation :

	29 novembre 1935	26 décembre 1935
Après 1 heure :	19	17
— 2 heures :	43	40
— 24 heures :	98	83

Formule sanguine :

Globules rouges	4.600.000
Globules blancs	7.600
Poly Neutrophiles	52
— Eosinophiles	4
— Basophiles	2
Grands mononucléaires	0
Lymphocytes	42

Urines : Albumine, glucose, éléments biliaires : néant.

Urobiline : Traces normales.

Réaction de Meyer : négative.

Rapport de Derrien : 5,4 %.

Pas d'hématies ni de cylindres.

Goutte urétrale : Pus abondant, nombreux gonocoques.

Examen radiologique : Pas d'image pathologique au niveau de la colonne lombaire. Il existe un certain flou au niveau de l'articulation tibio-tarsienne des deux côtés sans image de destruction osseuse. On note des ébauches d'ostéophytes sur la plupart des os du tarse.

Evolution et traitement. — Cinq injections de dmelcos sont pratiquées aux doses progressives de 1/2 cc., 3/4 cc., 3/4 cc., 1 cc., 1 cc., séparées par des intervalles variant de deux à cinq jours suivant la réaction obtenue. Dès la nuit qui suit la première injection (30 novembre), le malade note une sédation complète des douleurs ; celle-ci persiste dans la journée du lendemain, et l'on constate une diminution considérable de la tuméfaction tibio-tarsienne. Le malade éprouve un tel soulagement qu'il se lève et marche très facilement. Mais le surlendemain (2 janvier), les douleurs reparaissent et le gonflement s'accuse à nouveau, ces phénomènes demeurant cependant moins marqués qu'auparavant. Après la deuxième injection, l'amélioration s'accroît, et après la série de cinq injections, la tuméfaction articulaire a totalement disparu. On ne trouve plus de choc rotulien au genou droit, les phénomènes douloureux ont disparu, sauf une gêne très légère que le malade éprouve à la cheville droite, après avoir marché quelque temps. D'ailleurs la marche s'effectue maintenant sans canne. Le malade sort le 4 janvier 1936 : à cette date, la marche est devenue absolument normale.

Observation XII. — Polyarthrite chronique datant de sept

mois et demi, évoluant vers la spondylose rhizomélique et d'origine vraisemblablement gonococcique. Légère amélioration.

Hur... Lucien (*service de M. le Médecin Lieutenant-Colonel CAZALAS*), 25 ans, garde des Eaux et Forêts. — Entre à la salle Dupré le 28 décembre 1934. Le début remonte au 5 juillet 1934 : le malade faisait son service militaire à Metz, lorsqu'il vit apparaître une tuméfaction douloureuse des chevilles, des pieds ainsi que des articulations métacarpo-phalangiennes de l'index à chaque main. Il est hospitalisé le 17 juillet : à cette date les douleurs et le gonflement atteignent les articulations tibio-tarsiennes, puis les genoux, les doigts, enfin les épaules, les articulations thoraciques supérieures et sternales, la colonne vertébrale. Il est resté alité pendant deux mois à Metz, jusqu'au 12 septembre. A ce moment survient une amélioration partielle, qui lui permet de se lever, mais les douleurs et la limitation des mouvements persistent : seuls les antinévralgiques permettent la mobilisation. Plusieurs examens radiographiques ont révélé l'absence de lésions osseuses et articulaires à cette date. Les traitements successifs mis en œuvre ont été les suivants : salicylate de soude, soit par la bouche (10 à 15 gr. en trois séries pendant 12 jours), soit en injections intraveineuses (1 gr. pendant 9 jours), crisalbine (6 injections), atophan, antipyrine, aspirine à hautes doses, extraits thyroïdiens, soufre, iode, injections locales de Naïodine, diathermie.

Le 15 novembre 1934 il est envoyé à Amélie-les-Bains : après 4 bains apparaissent un œdème et des douleurs articulaires des doigts ; il se produit ensuite une rechute polyarticulaire.

Du 5 au 28 décembre 1934 : séjour à l'hôpital de Perpignan, où l'on note : attitude raide et soudée, œdème des articulations de l'index et du médius, gros craquements à la mobilisation des genoux et des pieds, amyotrophie de la ceinture thoracique et des épaules. Un examen radiologique pulmonaire a été négatif, mais l'examen de la goutte urétrale a montré l'existence de gonocoques.

Antécédents : Rougeole à 3 ans ; oreillons. En 1932, urétrite ; depuis lors, filaments dans les urines et goutte matinale. En mai 1934, phlegmon de l'amygdale droite suivi d'un état grippal, à la suite duquel se sont manifestées les premières douleurs articulaires. A noter que le malade présente des angines à répétition. — Père mort d'un cancer de l'œsophage à 57 ans, mère en bonne santé ; célibataire.

Examen : La marche est possible, mais difficile du fait ' des douleurs articulaires, en particulier d'une talalgie tenace ; le malade mange et s'habille avec difficulté. On note une rigidité du tronc et un aspect soudé, pseudo-parkinsonien, de la partie supérieure du corps.

Membres inférieurs : pas de modification des téguments ni de déformation ostéo-articulaire. La mobilisation active est possible mais douloureuse et s'accompagne de craquements, la mobilisation passive est modérément douloureuse, il n'y a pas de limitation des mouvements. Léger choc rotulien bilatéral, surtout marqué au genou droit.

Membres supérieurs : douleurs à la mobilisation de l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index gauche. L'exploration des articulations des épaules révèle une douleur à la mobilisation avec limitation des mouvements, surtout de l'abduction, et atrophie deltoïdienne bilatérale. Le trapèze et les rhomboïdes sont également atrophiés.

Colonne vertébrale : la colonne dorso-lombaire est soudée, ne permettant aucun mouvement de rotation, de flexion ou d'extension du tronc.

Thorax : Il existe une douleur à la pression, surtout localisée au niveau des troisième et quatrième articulations sterno-costales gauches.

Autres appareils : Au cœur, on note un souffle méso-systolique sans propagation, vraisemblablement extracardiaque. Tension artérielle : 11,5-9 (à l'appareil de Vaquez). — L'examen des appareils respiratoire, digestif et nerveux ne montre aucune modification. A noter un hypospadias et une monorchidie. Le malade a maigri de 7 kg ; il est apyrétique.

Examens de laboratoire :

Sang : Réactions sérologiques (Wassermann et Meinicke) : négatives.

Réaction de Besredka : négative.

Gono-réaction (réaction chauffée) : négative.

Réaction de Vernes-résorcine : 69.

Réaction de sédimentation :

	18 février 1935	14 mars 1935
Après une heure	57,5	54
Après deux heures .	85	77
Après 24 heures	116	93

Calcémie : 112 milligrammes par litre de sérum.

Uricémie : 0,035 par litre.

Formule sanguine :

Hémoglobine	85
Globules rouges	4.900.000
Globules blancs	4.900
Poly. Neutrophiles	55
— Eosinophiles	3
— Basophiles	0
Lymphocytes	22
Moyens mononucléaires	19
Grands mononucléaires	1

Urines : Urobiline, traces normales ; aucun élément anormal.

Rapport de Derrien : 6,6 %.

Goutte urétrale : Le prélèvement examiné à deux reprises a montré de rares amas de diplocoques à morphologie de gonocoques, extra et intra-cellulaires.

Examen radiologique : Rien à signaler à la colonne dorso-lombaire ; épaule et genou : décalcification osseuse, surtout de l'épaule droite et du genou gauche.

Evolution et traitement. — Depuis l'entrée à l'hôpital Saint-Eloi, les médications employées ont été les suivantes : 11 injections sous-cutanées de vaccin antigonococcique, sans réaction fébrile nette ; 10 injections intraveineuses de soufre colloïdal, entraînant des élévations thermiques inconstantes et peu marquées ; 5 injections de gluconate de calcium ; 10 séances de diathermie ; une série de séance de rayons infra-rouges et ultra-violet ; enfin iode par la bouche à hautes doses. Aucun de ces traitements n'a donné de résultats appréciables, certains même comme la diathermie et les rayons infra-rouges auraient entraîné une aggravation.

Une première injection de 1 cc. de dmelcos (225 millions de germes) réalise, 2 heures après, une vive réaction avec frissons violents d'une durée d'une heure, élévation thermique à 40°2. Pendant la nuit, les mouvements, même très vifs, ne provoquent aucune douleur ; de même les douleurs spontanées ainsi que la raideur sont considérablement atténuées. Mais, dès le lendemain, douleurs et raideur réapparaissent aussi accusées. On fait ainsi encore 5 injections de dmelcos, aux doses de 1 cc., 1 cc. 5, 2 cc., 2 cc. 5, 2 cc. 5, tous les trois jours ; les chocs sont toujours très vifs : réaction thermique au-dessus de 40° et réaction focale

intense. Cependant on n'observe qu'une sédation transitoire des douleurs. Cinq jours après la dernière injection, on assiste par contre à une brusque amélioration : douleur et raideur s'atténuent considérablement, au point que le malade sort et fait de longues promenades. Cette sédation remarquable dure une semaine, puis les phénomènes douloureux et la contracture réapparaissent, quoique nettement atténués. Le malade sort le 25 mars 1935.

L'amélioration légère ainsi obtenue s'est considérablement accrue dans la suite par un traitement physiothérapique : bains de lumière, douches chaudes, ixiun intramusculaire (8 injections allant de 50 à 150 micro). Si bien qu'à la fin du mois de juin 1935, la marche était redevenue normale, ainsi que les mouvements des bras. Seule persiste la rigidité du rachis et de la cage thoracique ; les douleurs ont en grande partie disparu.

Observation XIII. — Polyarthrite chronique, datant de six mois, chez un malade atteint d'abcès du poumon. Amélioration nette.

Lys... Andrzy (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 32 ans, mineur. — Entre le 29 juillet 1935 à la salle Combal : le malade est envoyé pour une affection pulmonaire, qui a débuté il y a un an environ. L'épisode aigu initial s'est calmé, mais il continue à tousser et à cracher. Depuis 10 jours, il souffre d'un violent point de côté à droite, la toux est fréquente rejetant des crachats abondants, purulents et fétides, ceux-ci ont été sanglants passagèrement. La température s'élève tous les soirs à 39°, le matin elle est à 37°. Le malade signale un amaigrissement important. A noter d'autre part que depuis le mois de mai 1935, il souffre de douleurs articulaires, d'abord localisées aux genoux, puis généralisées, surtout nettes à la fatigue.

Antécédents : Aucune maladie antérieure. Marié ; femme et un enfant en bonne santé. Rien de notable dans les antécédents héréditaires.

Examen : L'exploration respiratoire révèle, à côté de signes de bronchite diffuse, une zone de matité avec souffle à la base et dans l'aisselle droite. A noter un hippocratisme marqué des doigts et des orteils. Autres appareils : rien à signaler. Tension artérielle : 11,5-5,5.

Examens de laboratoire. — L'examen radiologique confirme le diagnostic d'abcès du poumon, qui a été posé cliniquement : il montre une volumineuse opacité arrondie à la base pulmonaire droite, à limites diffuses, homogène, sans image aérienne ni niveau liquidien, séparée du diaphragme par une bande de tissu pulmonaire de clarté normale (30 juillet).

Expectoration : Pas de bacille de Koch ; quelques pneumocoques ; cocci à gram positif.

Sang : Azotémie : 0,40 cg.

Réactions sérologiques (Wassermann, Hecht Bauer) : négatives.

Formule sanguine :

Globules rouges	4.300.000
Globules blancs	14.000
Poly. Neutrophiles	76
— Eosinophiles et Basophiles..	0
Grands mononucléaires	8
Lymphocytes	16

Urines : Aucun élément anormal.

Examen O. R. L. : Lésions de rhinite hypertrophique, cordes vocales dépolies et petit polype de la corde vocale gauche.

Evolution et traitement. — Le traitement mis en œuvre comporte successivement l'emploi du Stovarsol, du Tubérol, de l'Emétine qui entraîne une amélioration nette ; de l'alcool intra-veineux qui, utilisé après une rechute, réalise une amélioration persistante ; enfin l'hyposulfite de soude a été employé à plusieurs reprises.

Entre temps, les phénomènes articulaires, signalés à l'entrée par le malade, et qui ne réalisaient point à cette date de modifications objectives, se sont accentués par poussées. C'est ainsi que, le 26 septembre 1935, on note une tuméfaction du genou droit ; un examen radiologique montre simplement de la décalcification au niveau de cette articulation.

Au mois d'octobre, alors que l'amélioration des phénomènes pulmonaires se manifestait très nettement par la chute de la température (apyrexie définitive depuis le 9 septembre 1935), la reprise du poids et la diminution de l'expectoration, on constate à nouveau une hydarthrose du genou droit, puis du genou gauche.

Au début du mois de novembre, le malade accuse de vives douleurs dans ces articulations, au point qu'il éprouve une diffi-

culté à marcher, surtout le matin au lever : à ce moment en effet les jointures sont douloureuses, raides, et leur mobilisation entraîne des craquements ; puis l'articulation s'assouplit au fur et à mesure qu'elle fonctionne. Il se plaint d'autre part de douleurs aux chevilles, aux poignets et au coude gauche : elles sont moins vives que celles des genoux.

A l'examen on note une hydarthrose bilatérale avec choc rotulien très net, et empatement périrotulien ; la mobilisation même passive est très douloureuse des deux côtés. On trouve des points douloureux à la pression de l'interligne articulaire du genou et des condyles fémoraux. Il existe également une tuméfaction péri-malléolaire bilatérale ; les poignets, sans être tuméfiés, sont douloureux à la pression et à la mobilisation.

Réaction de sédimentation (5 novembre 1935) :

Après 1 heure	43
— 2 heures	77
— 24 heures	116

On injecte un demi-centimètre cube de dmelcos le 6 novembre : la température s'élève à 39°5, se maintient à 39° pendant deux jours, puis s'abaisse à 37°8 le 9 novembre pour remonter à 38°1 le soir et descendre définitivement à 37°5 le 10. Le 11 novembre : injections de 3/4 de cc. de dmelcos, la température monte le soir à 39° et redescend le lendemain à 38°5. Après ces deux injections, les douleurs et la raideur ont disparu complètement, l'hydarthrose des deux genoux persiste, mais on note une diminution de l'empatement périarticulaire. Le malade sort sur sa demande le 15 novembre 1935. Revu en mai 1936 : il n'a présenté depuis sa sortie aucun phénomène articulaire.

Observation XIV. — Arthropathie chronique du genou droit à tendance ankylosante et destructive, datant de 5 ans. Légère amélioration.

Che... Julie (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 64 ans, sans profession. — Entre à la salle Fouquet le 2 janvier 1934. La malade boite depuis quatre ou cinq ans et se plaint de faiblesse musculaire du membre inférieur. Depuis un mois et demi, elle accuse une douleur avec tuméfaction du genou droit et impotence marquée.

Antécédents : Aucun antécédent pathologique. Sept enfants, dont deux seulement en bonne santé, les autres morts : trois accidentellement, un de diphtérie et le dernier de gastro-entérite. Mari atteint de polyarthrite chronique. Rien à signaler dans les antécédents héréditaires.

Examen : Le genou droit est très volumineux et immobilisé en demi-flexion ; les téguments sont blancs avec veines assez apparentes. On note une hyperthermie locale avec douleur à la pression, surtout de l'espace inter-articulaire, et rénitence des culs-de-sac latéro-rotuliens. Les mouvements du genou sont très limités, en particulier l'extension est impossible.

Appareil respiratoire : quelques râles fins à la base droite. Autres appareils : rien à signaler. Tension artérielle : 11-6 (à l'appareil de Vaquez).

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,28 cg.

Bordet-Wassermann et Hecht-Bauer : négatifs.

Séro-diagnostic de Wright : négatif.

Urines : Traces nettes d'albumine, qui disparaissent à un examen ultérieur. Aucun autre élément anormal.

Examen radiologique : Effondrement articulaire paraissant dû surtout à une lésion du plateau tibial interne ; l'interligne articulaire a disparu, la rotule est ankylosée. Il existe des néoformations osseuses périarticulaires importantes. La calcification générale des os de l'articulation n'est pas très modifiée ; cependant elle aurait tendance à être exagérée. Les images radiologiques n'ont pas les caractères d'une tumeur maligne ; il s'agit sans doute simplement de lésions d'arthrite chronique.

Evolution et traitement. — Trois injections de dmelcos à la dose de 1/2 cc. tous les deux à quatre jours, déterminent de vives réactions (température à 39°) et réalisent une légère amélioration : la douleur articulaire s'atténue nettement ainsi que la raideur ; les déformations persistent, ainsi que la limitation des mouvements conditionnée par l'ankylose démontrée radiologiquement. Une série d'injections intraveineuses de soufre colloïdal ne fait point progresser cette amélioration incomplète. La malade sort le 25 avril 1934.

b) Polyarthrites déformantes progressives.

Observation XV. — Polyarthrite déformante datant de un an, d'origine rhumatismale possible. Amélioration nette.

Trin... Marie (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 47 ans, plongeuse. — *Premier séjour* à la salle Fouquet du 5 juin au 17 août 1935 : la maladie a débuté brutalement au mois de décembre 1934 par une tuméfaction volumineuse du poignet droit, avec douleurs et impotence fonctionnelle ; puis les phénomènes douloureux se sont installés au poignet gauche, ensuite aux pieds et aux genoux. Ils s'accompagnaient de gonflement articulaire et de crampes ainsi que de fourmillements dans le mollet et les orteils. Ces fluxions articulaires persistent, en même temps que l'état général de la malade s'altère. La température n'a pas été prise.

Antécédents : Aucun antécédent pathologique. Mariée. Pas de grossesse. Rien de notable dans les antécédents familiaux.

Examen. — Membres inférieurs : genou gauche légèrement tuméfié, avec choc rotulien, douleur à la palpation et à la mobilisation. Au genou droit on note un empâtement périarticulaire et un léger choc rotulien. Membres supérieurs : déformation avec augmentation de volume des articulations métacarpo-phalangiennes à droite.

Cœur : Souffle systolique aortique et souffle systolique mitral, à propagation axillaire. Autres appareils : aucune modification. Apyrexie.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,26 cg.

Uricémie : 0,057.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Kahn, Müller, Meinicke) : négatives.

Urines : Aucun élément anormal.

Examen radiologique : Cœur normal, allongement de l'ombre aortique avec déroulement de la crosse. Il paraît s'agir d'une aortite sans retentissement cardiaque.

Evolution et traitement. — L'administration de salicylate de soude aux doses de 4 à 6 gr. par la bouche, complétée par des injections intraveineuses de 2 gr. de salicylate pendant une

semaine, entraîne une amélioration des phénomènes douloureux : on note au cours de ce premier séjour la persistance du souffle d'insuffisance mitrale et l'apparition d'un frottement péricardique ; ensuite le souffle ne s'entend plus, le frottement persiste pour disparaître à son tour le 10 août 1935. A la sortie de la malade, le 17 août, les douleurs sont atténuées et les tuméfactions articulaires ont diminué, sans se résorber entièrement.

Deuxième séjour : Elle rentre le 3 décembre 1935. Depuis une semaine environ les douleurs articulaires jusque là peu intenses, se sont accentuées et étendues à la plupart des jointures. L'évolution est toujours apyrétique.

A l'examen, on note aux membres inférieurs, une tuméfaction discrète du genou droit avec empâtement périarticulaire et choc rotulien. A gauche, le genou ne présente aucune modification objective. L'un et l'autre sont douloureux à la palpation et à la mobilisation. L'articulation tibio-tarsienne droite est légèrement tuméfiée ; toutes les jointures des pieds sont douloureuses. Aux membres supérieurs, on retrouve, plus accusées, les déformations des mains : tuméfaction carpienne, extension des métacarpiens et déviation vers le bord externe de la main, gonflement des articulations interphalangiennes, enfin atrophie des muscles interosseux. Il existe une limitation des mouvements avec douleurs vives à la mobilisation. Les articulations des coudes et des épaules sont douloureuses, sans modification objective.

Cœur : Frottement péricardique à la base. Tension artérielle : 13-8,5 (à l'appareil de Vaquez). Autres appareils : rien à signaler ; température : 37°.

Sang : Azotémie : 0,30 cg.

Réaction de sédimentation :

	12 décembre 1935	8 janvier 1936
Après une heure	59	53
- deux heures	86	65
— 24 heures	127	134

Urines : Aucun élément anormal.

Radiographie : Aortite, sans retentissement sur le volume du cœur.

Evolution et traitement. — Après essai du salicylate de soude, qui ne donne point d'amélioration, on commence une série d'in-

jections de dmelcos. En raison de l'atteinte cardiaque, on s'en tient à la petite dose de 1/4 de cc. répétée tous les 4 jours, au total 6 injections ; les réactions obtenues sont vives, mais de courte durée : la température monte à 40° au début, puis à 39° pour les injections ultérieures, mais retombe à 37° dès le lendemain matin. Les douleurs articulaires s'accroissent nettement dans l'après-midi, après l'injection matinale, et régressent dans la nuit. Le traitement n'a eu absolument aucun effet sur les tuméfactions qui sont surtout, nous l'avons signalé, périarticulaires, et d'ailleurs de volume peu considérable. Mais il a atténué progressivement les douleurs, qui étaient très vives ; la sédation a été ressentie à la deuxième injection et s'est accentuée depuis lors sans atteindre cependant la disparition complète. La malade sort le 24 décembre 1935.

Observation XVI. — Polyarthrite déformante, datant de 15 mois. Amélioration nette.

Hub... Marie (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 58 ans, sans profession. — *Premier séjour* à la salle Fouquet du 11 au 26 janvier 1935, pour phénomènes douloureux du poignet gauche avec œdèmes et impotence fonctionnelle. Le début remonte au mois de septembre 1934. Elle présente d'autre part des crises nerveuses, avec chute sur place par dérochement brutal des jambes, sans perte de connaissance. Elle a eu 7 à 8 crises semblables.

Antécédents : Appendicite aiguë à 25 ans ; depuis lors, céphalées violentes et crises hépatiques avec vomissements bilieux ; aurait eu une hémoptysie pendant la guerre. Rien à signaler dans les antécédents familiaux.

Examen : Amaigrissement considérable ; œdème du poignet gauche et de la main avec douleur à la pression de l'interligne articulaire, mouvements limités et douloureux. Autres appareils : rien à signaler ; tension artérielle : 12,5-7 (à l'appareil de Vaquez). La température est aux environs de 37°5-38° ; elle a fait une fièvre saisonnière avec deux poussées thermiques à 39, 40° pendant son séjour dans le service.

Au cours de ce premier séjour, les phénomènes fluxionnaires se sont étendus aux articulations interphalangiennes des deux derniers doigts de la main gauche. Le salicylate de soude a atténué les douleurs.

Sang : Azotémie : 0,26' cg
Réactions sérologiques : négatives.
Urines : Aucun élément anormal.

Deuxième séjour : Elle rentre le 9 novembre 1935. Dans l'intervalle, elle a présenté une crise avec douleur et gonflement des articulations des membres inférieurs et de l'épaule droite. Actuellement elle souffre surtout de cette dernière jointure et du genou gauche : c'est une douleur spontanée surtout nocturne, exagérée par les mouvements.

A l'examen, on note une limitation nette des mouvements de l'articulation scapulo-humérale droite : la malade ne peut placer la main sur la tête. Les doigts sont déformés : déformation en coup de vent des trois derniers doigts, fixation de la deuxième phalange en demi-flexion sur la première aux quatre derniers doigts de chaque main ; dans l'ensemble ces modifications sont moins accentuées à droite. Au genou gauche, il existe une hydarthrose avec empâtement péri-rotulien et limitation des mouvements, surtout de flexion. Le jeu articulaire est limité à la cheville gauche, qui est légèrement empâtée.

Autres appareils : rien à signaler. Tension artérielle : 13-8 ; la température atteint assez souvent le soir 37°7, 38°.

Réaction de sédimentation (18 décembre 1935) :

Après une heure	18
Après deux heures	36
Après 24 heures	70

Traitement. — Après échec d'une cure salicylée, la malade prend du Gardénal à hautes doses. Deux injections de dmelcos (1/4, 1/2 cc.) réalisent une sédation des douleurs, que ne calmaient pas les analgésiques, la température descend à 37°, aucune modification des déformations, légère diminution des phénomènes fluxionnaires. La malade, soulagée, sort sur sa demande le 25 novembre 1935.

Observation XVII. — Polyarthrite déformante d'origine gonococcique, datant de deux ans. Amélioration nette.

Bon... Mathilde (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 35 ans, sans profession. — Entre à la salle Fouquet le 15 septembre

1935. Le début de la maladie remonte à deux ans : elle se manifesta d'abord par des douleurs du genou droit, puis des poignets et du genou gauche. Depuis lors l'évolution comporte des poussées articulaires douloureuses, avec gonflement et épanchement intra-articulaire, sans fièvre. Depuis un an, la marche est devenue impossible.

De nombreuses médications ont été utilisées sans résultat : Iodaseptine, soufre per os, traitements physiothérapiques ; elle a abandonné tout traitement depuis un an environ.

Antécédents : Hystérectomie il y a 10 ans pour métrite, vraisemblablement gonococcique. Mari en bonne santé. Jamais de grossesse, une sœur morte à 21 ans.

Examen : Ankylose des genoux en demi-flexion ; les mouvements de flexion sont possibles, mais l'extension est très limitée et douloureuse. Raideur et tendance à l'ankylose de l'articulation phalango-phalangienne du médius gauche. Poignets douloureux avec limitation des mouvements surtout à gauche et tendance à l'ankylose. Coudes : limitation de l'extension à 45°, pronation et supination impossibles. Épaules : limitation des mouvements, surtout de l'abduction. La mobilisation de ces diverses articulations entraîne de vives douleurs.

Amyotrophie marquée, surtout aux membres inférieurs. Réflexes tendineux vifs, en particulier exagération des réflexes rotuliens, polycinétique à gauche. Autres appareils : rien à signaler ; température : 37°4 ; tension artérielle : 11,5-8 (à l'appareil de Vaquez).

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,28 cg.

Réactions sérologiques (Wassermann, Hecht Bauer, Kahn, Meinicke, Müller) : négatives.

Cholestérolémie : 1,97.

Gono-réaction : + +.

Réaction de Vernes-résorcine : 64.

Réactions de sédimentation :

	15 octobre 1935	19 novembre	27 décembre
Après 1 heure	52	40	40
— 2 heures	85	77	89
— 24 heures	124	123	129

Formule sanguine :

Globules rouges	4.500.000
Globules blancs	11.800
Poly. Neutrophiles	62
— Eosinophiles	0
— Basophiles	1
Lymphocytes	35
Moyens mononucléaires	2

Urines : Aucun élément anormal.

Examen radiologique. — Rachis : pas d'image pathologique nette au niveau du rachis dorsal, assez forte décalcification de la colonne lombaire. Genoux : décalcification et pincement articulaire. Poignets : décalcification très accusée et, au niveau du poignet gauche, luxation radiocarpienne.

Evolution et traitement. — 10 injections de néo-dmégon par voie sous-cutanée aux doses progressives de 1/2, 3/4 ... jusqu'à 2 cc., n'entraînent pas de modifications notables. Six injections de dmelcos réalisent une sédation partielle des douleurs ; en même temps les articulations des genoux sont moins raides et la mobilisation permet l'extension plus étendue du membre inférieur. Dans la suite, le massage et la mobilisation sont utilisés et on arrive à étendre complètement les membres inférieurs. La malade se lève, mais ne marche pas.

Pour essayer de poursuivre cette amélioration, une nouvelle série de dmelcos est entreprise le 3 décembre 1935 : cinq injections (1/2, et pour les quatre autres 1 cc.). Les réactions générales sont plus vives que précédemment (température à 40° et même 40°5), mais aucune nouvelle amélioration n'est enregistrée. Huit séances de radiothérapie sur les genoux et les poignets, l'émanothérapie (radon) utilisées dans la suite n'augmentent point non plus le bienfait de la première série de vaccin. Enfin, la malade part le 28 août 1936 pour faire une cure hydro-minérale à Balaruc.

Observation XVIII. — Polyarthrite déformante d'origine bacillaire possible, datant de cinq ans. Amélioration marquée mais passagère ; échec d'un deuxième traitement : légère amélioration persistante.

R... Antoinette (service de M. le professeur RIMBAUD), 32 ans,

sans profession. — Entre le 10 janvier 1935 à la salle Fouquet. Le début, il y a cinq ans, s'est fait par des douleurs avec gonflement, rougeur et impossibilité des mouvements au niveau de l'articulation phalango-phalangienne de l'index gauche ; apyrexie probable. Deux mois après environ, les épaules sont atteintes ; il y a trois ans, les mains et les orteils ; enfin en juin 1934, atteinte du genou gauche avec gonflement, douleur et raideur. Évolution apyrétique, mais très douloureuse. A noter un amaigrissement de 19 kg. en cinq ans.

Les traitements suivis : le salicylate de soude utilisé au début pendant trois mois, a entraîné des bourdonnements d'oreilles et une surdité persistante ; la malade a fait plusieurs cures hydro-minérales à Balaruc et à Lamalou ; elle a enfin utilisé l'Atophan à hautes doses, ainsi que de nombreux antinévralgiques.

Actuellement, elle se plaint de douleurs lombaires, de douleurs à la racine des membres, à la hanche droite et aux genoux : ces phénomènes douloureux, qui existent spontanément, sont exagérés par le moindre mouvement. Toutes les articulations sont le siège d'une raideur marquée ; la marche depuis longtemps très difficile, est absolument impossible depuis quatre mois.

Antécédents : Il y a 8 ans, phlébite double post-puerpérale ; il y a 3 ans, pyrexie indéterminée qui a duré 23 jours (séro. de Wright négatif).

Mariée depuis 9 ans, elle a deux filles âgées de 7 ans et 15 mois en bonne santé ; une de ses deux filles est morte à deux mois. Parents en bonne santé, sauf une tante atteinte de polyarthrite chronique depuis sa ménopause.

Ses règles sont régulières, abondantes, non douloureuses. Pas de pertes blanches.

Examen. Membres supérieurs : limitation de tous les mouvements ; la malade ne peut s'habiller seule, il lui est cependant possible de manger seule, de coudre, de tricoter. Aux mains, la flexion et l'extension sont limitées ; il existe des déformations nettes : hyperextension des métacarpiens et déviation des doigts en coup de vent vers le côté externe, nouures des articulations phalango-phalangienne des troisième et quatrième doigts, fixation du petit doigt en demi-flexion. Le poignet droit est ankylosé en extension. Aux épaules, la plupart des mouvements sont conservés, sauf l'abduction limitée, surtout à droite. Coudes : à droite, la flexion est limitée à 60° et l'extension à 120° ; à gauche, la flexion est limitée à 45° et l'extension à 120°.

Membres inférieurs : Aux pieds les mouvements des orteils sont très limités surtout l'extension ; la déformation affecte le type du pied plat valgus. Les articulations tibio-tarsiennes ne présentent point de modification. Aux genoux, à gauche, on note un empâtement sans choc rotulien, mais les mouvements sont bloqués par une sorte de carapace péri-rotulienne ; ils sont douloureux et limités ; il n'existe pas de mouvements anormaux. A droite, la flexion est limitée à 45°, l'extension se fait à peu près complètement, on note des craquements. Aux hanches, limitation de l'abduction, surtout à droite.

Rachis : raideur du cou, avec extension incomplète et douloureuse, sans modification objective.

Autres appareils : il existe une fonte musculaire importante et généralisée ; les réflexes tendineux sont très vifs aux membres supérieurs et aux membres inférieurs, surtout à gauche. Tension artérielle : 12-7 (à l'appareil de Vaquez). Apyrexie. Une légère surdité persiste depuis le traitement salicylé.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,27 cg.

Cholestérol : 1,63.

Réactions sérologiques (Wassermann, Hecht Bauer, Meynicke, Kahn, Müller) : négatives.

Besredka : +.

Urines : Aucun élément anormal.

Examen radiologique. — Thorax : voile des deux sommets, légère accusation du dessin pulmonaire, mais surtout du dessin bronchique et hilair. — Genou gauche : pincement articulaire net, décalcification de l'épiphyse fémorale inférieure et de l'épiphyse tibiale supérieure.

Evolution et traitement. — Du 17 au 31 janvier 1935, on fait une série de six injections de dmelcos, aux doses croissantes de 1/4, 1/2, 3/4, 1 cc., 1 cc. 1/2, 1 cc. 1/2, tous les trois jours. Ces injections déterminent des réactions générales et focales très vives, avec élévation thermique à 40° dans la plupart des cas. Dès la deuxième injection, la malade ressent une amélioration nette, portant en particulier sur les phénomènes douloureux. Après la série de dmelcos, les douleurs ont complètement disparu, sauf celle du genou gauche qui apparaît seulement d'ailleurs à la marche. En effet, la marche est devenue possible, alors que la malade était immobilisée depuis quatre mois. Enfin

la raideur articulaire a en grande partie disparu : la colonne vertébrale, les épaules, les genoux sont devenus plus souples ; la malade peut mettre la main sur la tête, elle mange dès lors sans aide. Les déformations persistent.

Cette amélioration remarquable se maintient pendant deux mois. Mais à ce moment les douleurs et surtout l'enraidissement réapparaissent, quoique beaucoup moins accusées qu'auparavant ; en particulier la marche demeure possible. Une deuxième série de dmelcos est commencée le 11 mars 1935, à la dose de 1/4 de cc. pour tâter la susceptibilité de la malade déjà traitée par le vaccin : la réaction est d'intensité assez peu considérable. Aussi les injections ultérieures sont-elles faites à la dose de 1 cc. tous les quatre jours ; au total 5 injections. Les réactions générales et focales sont vives (température à 40° et même 40°5) ; cependant on n'observe qu'une sédation peu marquée de la douleur. En définitive, la deuxième série ayant pratiquement échoué, il persiste une amélioration nette, que n'arrivent point à accroître dans la suite dix séances de diathermie et des injections intramusculaires d'eau d'Uriage. La malade sort le 15 juin 1935.

Observation XIX. — Polyarthrite déformante, datant de six ans. Echec.

De... Gal... Joséphine (*service de M. le professeur VIRES*), modiste, 63 ans. — Entre à la salle Espéronnier le 22 février 1936 : elle vient du service d'O.-R.-L., où elle était en traitement pour épistaxis abondantes à répétition. Elle souffre des articulations depuis six ans : par intervalle, elle présente des crises douloureuses polyarticulaires avec gonflement des jointures. Depuis août 1935, ces phénomènes fluxionnaires se sont accentués ; elle a dû cesser son travail de modiste en raison des douleurs et de la maladresse des doigts enraidis. La marche est devenue difficile.

Antécédents : Pas de crise articulaire dans la jeunesse ; grippe en 1918 ; bronchites assez fréquentes ; ménopause à 47 ans sans incident. Une fausse couche. Mari en bonne santé, 4 frères ou sœurs morts en bas âge.

Examen. — On note un gonflement des poignets et des régions carpiennes, avec douleur à la mobilisation, limitation marquée des mouvements et craquements ; ébauche de Glossy Skin. Dou-

leurs des articulations des pieds et des genoux, où l'on constate une limitation nette des mouvements.

Cœur : Léger souffle systolique aortique ; tension artérielle : 21,5-10,5 (à l'appareil de Vaquez). Système nerveux : réflexes tendineux vifs aux membres inférieurs, pas de Babinski. Autres appareils : rien à signaler. Température : 38°.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,41 cg.

Réactions sérologiques (Wassermann, Hecht Bauer, Kach, Meinicke, Müller) : négatives.

Gono-réaction : négative.

Réaction de Vernes-résorcine : 74.

Réaction de sédimentation :

	27 février 1936	25 avril 1936
Après 1 heure	50	83
— 2 heures	86	119
— 24 heures	135	143

Formule sanguine :

Globules rouges	4.000.000
Globules blancs	6.000
Poly. Neutrophiles	75
— Éosinophiles	2
— Basophiles	0
Lymphocytes	23

Urines : Très légères traces d'albumine ; aucun autre élément anormal.

Cuti-réaction à la tuberculine : positive.

Examen radiologique : Décalcification assez marquée des os du carpe ; aucune image anormale des articulations tibio-tarsiennes.

Traitement. — Une série d'injections de dmelcos à doses croissantes (5 injections de 1/4, 1/2, 3/4, 1 cc., 1 cc.), n'entraîne que des réactions générales assez peu marquées, alors que les réactions focales sont intenses. On ne constate aucune amélioration notable. Une cure de Salicylate de soude entreprise ultérieurement, échoue de même, la malade sort le 6 juin 1936.

Observation XX. — Polyarthrite déformante, datant de 12 ans. Echec.

Wo... Philippine (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 33 ans, ancienne domestique. — Entre à la salle Fouquet le 27 juin 1935. Le début remonte à l'année 1933 : à cette date apparaissent des polyarthralgies mobiles, fugaces et apyrétiques, surtout marquées au coude, à l'épaule et au genou. En 1924, se constituent des déformations des mains, accompagnées de douleurs très violentes continues, avec crises paroxystiques. Les déformations intéressent les genoux et les pieds en 1926. La malade a cessé son travail depuis trois ans ; l'évolution fut apyrétique, à ses dires. Elle a suivi de nombreux traitements : injections intramusculaires de soufre ; salicylate de soude, qu'elle supporte très difficilement ; il y a deux mois : 10 séances d'ondes courtes ; enfin atophan, aspirine à hautes doses. Ces diverses médications ont échoué.

Actuellement, la malade présente des douleurs violentes des pieds, des épaules et de la nuque, exagérées au moindre mouvement et empêchant tout repos la nuit.

Antécédents : Aucun antécédent pathologique ; pertes blanches depuis une dizaine d'années. Rien à signaler dans les antécédents familiaux.

Examen : Déformations typiques des mains, avec doigts en coup de vent, fixation du cinquième doigt en demi-flexion et nouures articulaires. Ankylose du poignet, qui semble totale ; les coudes sont indemnes ; aux épaules, douleur vive à la mobilisation avec limitation des mouvements, du côté gauche surtout.

Aux genoux, les mouvements sont très douloureux mais non limités. Aux pieds, on note un œdème qui envahit les chevilles ; il existe une ankylose à peu près totale des articulations tibio-tarsiennes, tout essai de mobilisation réveille de vives douleurs. La colonne vertébrale présente une raideur marquée dans les régions lombaire et dorsale.

Système nerveux : hyperréflexivité diffuse ; pas de Babinski ; amyotrophie, surtout marquée aux mains. Cœur : léger frémissement cataire, roulement pré-systolique et dédoublement du second bruit. Tension artérielle : 11-6 (à l'appareil de Vaquez). Autres appareils : rien à signaler. Température : 37°5.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,27 cg.

Bordet-Wassermann et Hecht-Bauer : négatifs.

Réaction de Vernes-Résorcine : 46.

Réaction de sédimentation (1^{er} juillet 1935) :

Après 1 heure	26
— 2 heures	34
— 24 heures	60

Urines : Aucun élément anormal.

Traitement. — Cinq injections de dmelcos (1/4, 1/2, 1 cc., 1 cc., 1 cc.), qui déterminent de vives réactions avec élévation thermique à 39° ou 40°, n'amènent pratiquement aucune amélioration. Ultérieurement, des injections intraveineuses de soufre colloïdal échouent également. La malade sort le 29 août 1935.

Observation XXI. — Polyarthrite déformante avec ankylose, datant de 12 ans. Echec.

Sou... Pascale (*service de M. le professeur VIRE*s), 50 ans, sans profession. — Entre le 9 mars 1936 à la salle Espéronnier. Depuis 12 ans environ, elle accuse des douleurs articulaires ; les accidents ont débuté par les articulations des pieds, puis ont atteint les chevilles et les genoux, ensuite les mains. L'évolution se fait par poussées avec gonflement et douleur. Elle a constaté depuis trois ans environ l'accentuation des symptômes en même temps que l'impossibilité absolue de la marche.

Antécédents : La malade n'avait jamais souffert des articulations avant l'âge de 38 ans ; ménopause à 42 ans, depuis laquelle s'est installée une obésité progressive. Pas de fausse couche. Mari et un fils en bonne santé. Mère morte à 40 ans ; grand-père atteint de polyarthrite chronique déformante.

Examen : Adiposité importante et généralisée. Il existe des déformations marquées des genoux avec augmentation de volume et genu valgum. La mobilisation réveille de vives douleurs, les mouvements de flexion sont possibles, mais limités à 130° du côté droit, à 110° du côté gauche. Les chevilles sont volumineuses et déformées ; on constate une ankylose à peu près complète à droite, quelques mouvements sont possibles à gauche.

La mobilisation entraîne des douleurs et de gros craquements ; on note une amyotrophie nette surtout du quadriceps. Les doigts sont déformés et présentent des nouures articulaires, amyotrophie et glossy skin. Les poignets sont tuméfiés, mais les mouvements sont à peu près corrects ; à l'épaule et au coude, la mobilisation est convenable. On palpe des nodosités symétriques en arrière des coudes.

Appareil respiratoire : submatité et obscurité des bases. Autres appareils : rien à signaler ; tension artérielle : 18,5-11,5.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,16 cg.

Cholestérol : 2,07.

Acide urique : 0,059.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Meinicke, Kahn, Müller) : négatives.

Réaction de Besredka : +.

Gono-réaction : négative.

Réaction de Vernes-résorcine : 120.

Réaction de sédimentation :

		9 mars 1936	24 avril 1936
Après	1 heure	55	55
—	2 heures ...	85	84
—	24 heures ...	125	122

Formule sanguine :

Globules rouges	4.400.000
Globules blancs	5.800
Poly. Neutrophiles	63
— Eosinophiles	8
— Basophiles	0
Lymphocytes	29

Urines (avant et après la dmelcothérapie) : Très légères traces d'albumine ; aucun autre élément anormal ; rapport de Derrien : 6,5 %.

Cuti-réaction à la Tuberculine : +.

Examen radiologique. — Genoux : Interligne très diminué et par endroits même disparu, ce qui indique la destruction cartilagineuse et la tendance à l'ankylose osseuse. Contour des extrémités articulaires légèrement irréguliers, quelques ostéophytes. Soudure de la rotule aux condyles fémoraux du côté gauche.

Cou-de-pied : images semblables, avec décalcification très importante et tendance à la fusion des os du tarse, en particulier à droite.

Traitement. — Cinq injections de dmelcos aux doses de $1/2$, $3/4$ cc., 1 cc., 1 cc., 1 cc., n'amènent pas d'amélioration notable, et réalisent seulement un abaissement de la température, qui, atteignant souvent au début $37^{\circ}8$ à 38° , descend dès lors aux environs de 37° .

c) Polyarthrites goutteuses.

Observation XXII. — Polyarthrite goutteuse, datant de deux ans et demi. Grande amélioration.

P... Adolphe (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 51 ans, bijoutier. — Entre à la salle Combal le 17 janvier 1935. Le début de la maladie remonte à deux ans et demi : à cette date, il souffre de crises douloureuses siégeant au gros orteil de chaque pied, principalement à gauche. Ces crises surviennent aussi bien le jour que la nuit et durent en moyenne 24 heures, mais elles se prolongent parfois huit jours, avec accès douloureux paroxystiques très violents pendant 30 à 45 minutes. Il a noté, au cours des crises, le gonflement et la coloration rouge « pelure d'oignon » des téguments ; les crises se reproduisent environ tous les mois.

Depuis un an et demi environ, les accès sont moins fréquents, mais les douleurs s'étendent aux autres articulations des membres, en particulier aux membres supérieurs. D'autre part, en avril 1934, le malade a fait un séjour dans le service du professeur MARGAROT, où il était entré pour prurit généralisé avec papules de prurigo. Ces phénomènes ont cédé en un mois environ ; le malade présentait à cette date, une tuméfaction bilatérale au voisinage de l'articulation tarso-métatarsienne, avec plaie ulcéreuse atone à gauche. Le prurit disparaît en janvier 1935 et s'accompagne de gonflement des mains et des poignets : la crise dure une dizaine de jours et disparaît après un traitement par l'uroclase. Actuellement le malade accuse surtout des douleurs des épaules et des mains, avec raideur de toutes les articulations du membre supérieur. Il a eu, il y a trois jours, une crise douloureuse localisée au gros orteil.

Antécédents : Traumatismes ancien du poignet gauche et récent de l'épaule droite (1934) ; bronchite chronique, avec légère dyspnée d'effort ; pleurésie droite en 1923. — Marié : femme et trois enfants en bonne santé. — Père mort à 72 ans, alcoolique ; mère morte suite de couche.

Examen. — *Pieds* : Hypertrophie bilatérale du gros orteil plus marquée à droite, où l'on note une cicatrice linéaire sur le dos de l'articulation métatarsophalangienne : elle est le témoin des ulcérations atones et persistantes que le malade a présentées il y a 18 mois. On provoque de vives douleurs en mobilisant le gros orteil. Il existe des saillies dures et douloureuses au niveau de l'articulation métatarsophalangienne qui à gauche est ankylosée ; les articulations phalangiennes sont respectées. La peau qui recouvre le premier orteil est très épaisse, pachydermique ; les ongles sont épaissis et incurvés. Les autres orteils sont d'apparence normale, ainsi que les articulations du pied et de la cheville. — *Membres supérieurs* : Les doigts sont légèrement enraidis et présentent quelques nouures. Les poignets ont des mouvements limités et douloureux, surtout du côté gauche, siège du traumatisme. La mobilisation des épaules est également douloureuse et du côté droit il existe une limitation très nette de l'abduction. Le rachis est souple.

Appareil respiratoire : râles disséminés de bronchite ; à l'examen neurologique, on note des réflexes tendineux vifs ; silence plantaire. A signaler la perte de la vision de l'œil droit par blessure de guerre. Tension artérielle : 18-10,5 (à l'appareil de Vaquez).

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,30 cg.

Cholestérolémie : 1,62.

Uricémie : 0,032.

Réactions sérologiques (Hecht-Bauer, Wassermann) : négatives.

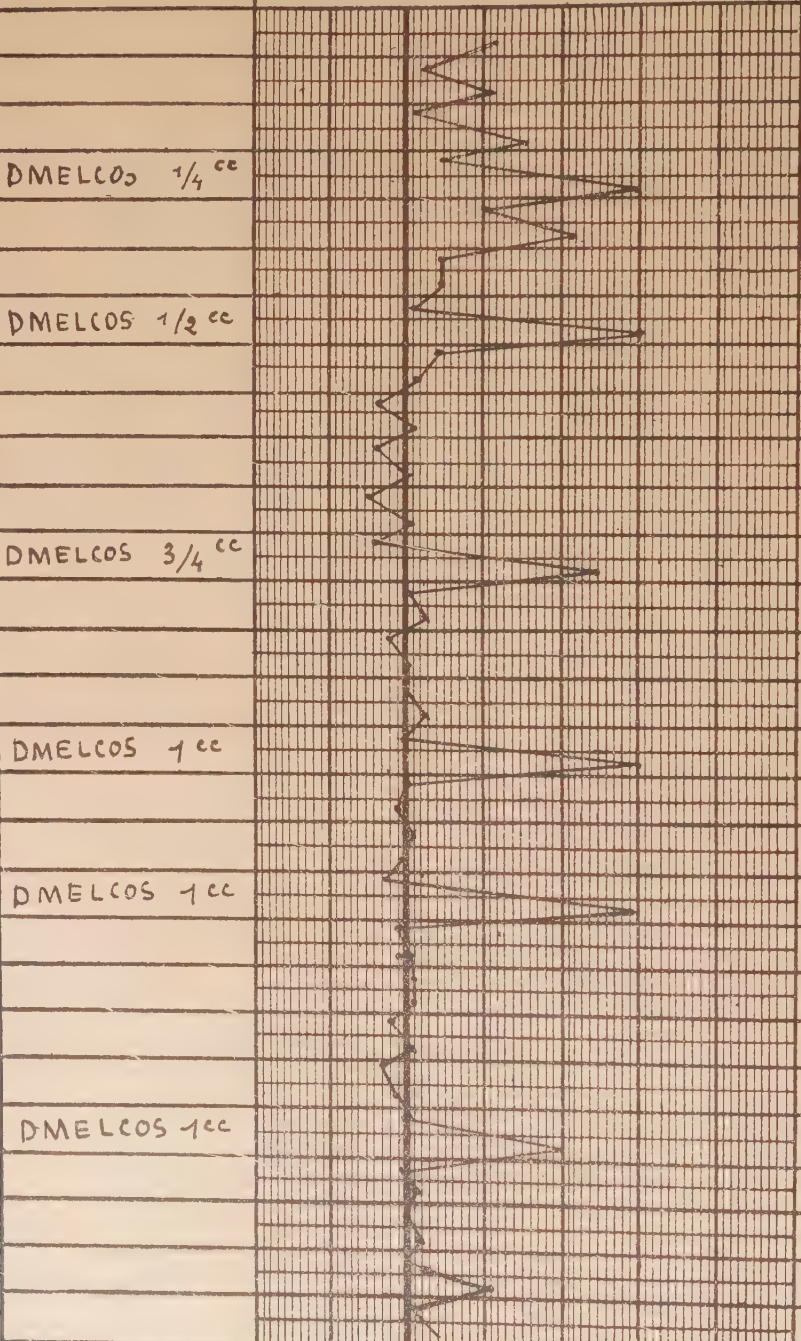
Réaction de sédimentation (25 février 1935) :

Après 1 heure	35
— 2 heures	45,5
— 24 heures	100

Urines : Aucun élément normal.

Examen radiologique. — *Pieds* : Pas d'image typique de goutte du gros orteil ; à gauche, ankylose de l'articulation méta-

12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8



tarsophalangienne avec proliférations osseuses, qui se retrouvent également sur la phalange distale. A droite : les parties formant l'articulation métatarsophalangienne sont très augmentées de volume ; productions ostéophytiques, mais processus ankylosant moins marqué qu'à gauche. Mêmes proliférations sur les phalanges, proximale et distale. De plus, image de fracture sur le bord interne de l'extrémité distale de la première phalange.

Mains : Fracture ancienne de la première phalange du quatrième doigt, actuellement cicatrisée avec périostite. Arthrite du poignet par fracture du scaphoïde et probablement de l'apophyse du cubitus et du radius.

Traitement. — Une série de cinq injections de dmelcos (1 / 2 cc., 1 cc., 1 cc. 1/2, 2 cc., 2 cc.), déterminant de très vives réactions générales, entraîne une amélioration très nette : les phénomènes douloureux, permanents jusqu'alors, cèdent dès la troisième injection, les articulations deviennent plus souples. D'autre part, pendant tout le séjour du malade (4 mois), il ne s'est produit aucune crise douloureuse, alors qu'elles étaient très fréquentes avant le traitement. Les déformations notées persistent inchangées.

A signaler, après la dernière injection de 2 cc. de vaccin antichancrelleux, qui réalise une réaction violente avec élévation thermique à 41°2, l'apparition d'une angine herpétique, dont la guérison survient d'ailleurs sans incident en une semaine. Le malade sort le 5 avril 1935 : les douleurs n'avaient point reparu.

Observation XXIII. — Goutte polyarticulaire atypique datant de 20 ans. Grande amélioration.

C... Pierre (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 63 ans, jardinier. — Entre le 12 mai 1936 à la salle Combal pour phénomènes douloureux polyarticulaires siégeant actuellement aux chevilles, aux genoux et aux poignets. Il était hospitalisé à la salle Bouisson depuis deux mois pour fracture de l'humérus droit, consécutive à une chute du haut d'une échelle. Quatre jours après cet accident, apparurent des fluxions articulaires multiples, mobiles et fugaces, avec gonflement marqué des genoux, des poignets et fièvre.

Antécédents : Paludisme à 12 ans ; le début de la polyarthrite remonte à 1916 : il eut à cette date une crise douloureuse arti-

culaire avec localisation aux chevilles, et fut évacué avec le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. L'année suivante la crise douloureuse se localisa au gros orteil droit. Depuis lors, toutes les années, au printemps ou en été, il présente des fluxions articulaires, qu'il traite par le salicylate de soude et surtout la colchicine.

Femme en bonne santé, pas d'enfant. Ni goutte ni polyarthrite chez les ascendants.

Examen : Les deux chevilles sont œdématisées, chaudes et douloureuses. A noter un hallux valgus du pied droit. Les genoux sont globuleux avec hydarthrose et empâtement des culs-de-sac sous-quadricipitaux, la palpation et la mobilisation réveillent de vives douleurs. La marche et même la station debout sont absolument impossibles. Les poignets sont douloureux ; à droite existe une volumineuse tuméfaction. On note enfin l'existence de multiples petits tophi, surtout aux oreilles.

Autres appareils : Rien à signaler. La température oscille entre 37° le matin et 38°5 le soir. Pouls : 80 ; tension artérielle : 14-9 (à l'appareil de Vaquez).

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,62 cg.

Uricémie : 0,087.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Meinicke, Kahn, Müller) : négatives.

Gono-réaction : négative.

Réaction de Vernes-résorcine : 127.

Réaction de sédimentation :

	14 mai 1936	18 juin 1936
Après 1 heure	72	41
— 2 heures	112	75
— 24 heures	141	117

Urines : Traces nettes d'albumine ; urobiline : léger excès ; réaction de Meyer : faiblement positive ; culot de centrifugation : rares hématies, cristaux d'acide urique, débris épithéliaux, pas de cylindre.

Evolution et traitement. — Le salicylate de soude, à la dose de 10 gr. par jour en ingestion, n'a aucun effet. Dès la première injection de dmelcos, 1/4 de cc., qui entraîne une vive réaction à 40°,

les phénomènes fluxionnaires rétrocedent partiellement, la douleur s'atténue, enfin la température qui atteignait 38°5, descend à 37° et s'y maintient dans la suite. On fait encore 5 injections de vaccin antichancrelleux (1/2 cc., 3/4 de cc. et 1 cc., 1 cc., 1 cc.) : l'amélioration progresse, le gonflement et la douleur disparaissent, si bien que le malade se lève, restant d'abord assis dans un fauteuil, puis marche avec une canne et finalement sans aucune aide. Il persiste seulement un certain degré d'impotence du poignet droit et d'autre part une tuméfaction des genoux. Le malade fait dans la suite une rechute rapidement disparue et sort le 3 août 1936 pour aller faire une cure hydro-minérale à Balaruc.

A signaler, 15 jours après la dernière injection de dmelcos, le choc que réalisa le malade à la suite de l'administration d'un lavement : toute la symptomatologie du choc par le dmelcos se retrouva, parfaitement reconnue par le malade, frissons, chaleur, malaise général, nausées, enfin sueurs critiques ; seule l'élévation thermique ne put être constatée.

B. — Arthroses.

Observation XXIV. — Arthrose cervicale, provoquant une névralgie sous-occipitale datant de deux mois et demi. Guérison.

Rou... Henri (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 46 ans, chef de canton à la Compagnie P.-L.-M. — Entre à la salle Combal le 5 décembre 1935. Le début de la maladie remonte à deux mois. Il souffre de céphalées à siège surtout occipital et à exacerbation vespérale. Ces névralgies revêtent le type de brûlures superficielles, sans irradiation, non augmentées par la flexion de la tête. Les accès douloureux sont très fréquents, laissant au maximum deux ou trois jours de répit au malade. Celui-ci accuse d'autre part des pitiuites matinales.

Antécédents : Léger éthylisme ; lumbago en 1934. Marié : femme et deux enfants en bonne santé. Rien de notable dans les antécédents héréditaires.

Examen : L'exploration des appareils circulatoire et respiratoire ne révèle aucune modification. Tension artérielle : 14-8 ;

on note un gros foie, débordant les fausses côtes de deux travers de doigt sur la ligne mamelonnaire. L'examen neurologique montre une exagération des réflexes achilléens, surtout à gauche (clonus du pied) et des réflexes rotuliens. Le réflexe médio-pubien est vif, il n'existe ni Babinski, ni Mendel ; les pupilles sont normales. L'examen de la colonne cervicale ne révèle aucune modification objective.

Examens de-laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,20 cg.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Meitricke, Kahn, Müller) : négatives.

Urines : aucun élément anormal.

Epreuve de Roch : positive.

Epreuve de la galactosurie provoquée : négative.

Examen radiologique de la colonne cervicale : Déformation des corps vertébraux particulièrement importante au niveau du VI^e, qui présente un bec proéminent à son bord antéro-inférieur ; ce bec se prolonge par un arc osseux, qui paraît se souder à la vertèbre sous-jacente. Il existe quelques ostéophytes au niveau des apophyses transverses. Il paraît s'agir d'arthrose cervicale chronique.

Réaction de sédimentation (16 décembre 1935) :

Après 1 heure	4
— 2 heures	11
— 24 heures	60

Evolution et traitement. — Trois injections intraveineuses de soufre colloïdal n'entraînent aucune réaction thermique et aucune amélioration. Trois séances de diathermie n'ont point modifié les douleurs. 4 injections de dinelcos (1/2, 3/4, 1 cc., 1 cc.), sont pratiquées : les réactions sont vives ; dès la première, le malade est soulagé ; à la quatrième, il se déclare guéri. Il sort le 3 janvier 1936.

Observation XXV. — Arthrose scapulo-humérale droite, datant de six mois. Amélioration nette.

W... Jules (*service de M. le professeur VIRE*s), maçon, 46 ans.
— Entre à la salle Bichat le 6 février 1936 pour bronchite chronique et douleurs persistantes de l'épaule droite. Il tousse

et crache habituellement et présente une aggravation des phénomènes respiratoires depuis un mois. D'autre part, depuis six mois environ, il souffre de l'épaule droite et a dû cesser son travail, en raison de la persistance des douleurs.

Antécédents : Congestion pulmonaire en 1911 ; réformé en 1917 pour bronchite chronique avec sclérose du sommet pulmonaire droit : bacillescopie toujours négative. Marié : femme et 4 enfants en bonne santé, un enfant mort à 9 mois, et l'autre à 15 ans (rhumatisme articulaire avec atteinte cardiaque). Rien de notable dans les antécédents héréditaires.

Examen : Bon état général. Appareil respiratoire : submatité aux sommets ; obscurité respiratoire généralisée. Cœur sourd ; tension artérielle : 13-7 (à l'appareil de Vaquez). Système nerveux : hyperreflectivité tendineuse aux membres inférieurs, pas de Babinski.

L'articulation scapulo-humérale droite est douloureuse à la palpation et à la mobilisation ; les mouvements actifs et passifs sont limités, surtout l'abduction. On note une atrophie légère des muscles de la ceinture scapulaire. On constate enfin une tuméfaction de la main droite : celle-ci est intermittente au dire du malade.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,30 cg.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Meinicke, Kahn, Müller) : négatives.

Réaction de sédimentation :

	15 février 1936	28 mars 1936
Après 1 heure	11	10
— 2 heures	30	28
— 24 heures	75	68

Urines : Aucun élément anormal ; rapport de Derrien : 7 %.

Examen radiologique des poumons : On note simplement une trame légèrement accusée. Epaule droite : irrégularité des extrémités de l'acromion, de l'extrémité externe de la clavicule et du trochiter.

Evolution et traitement. — Il s'agit donc d'un malade présentant une bronchite chronique et une arthrose scapulo-humérale droite. Une première injection de 1/4 de cc. de dmelcos n'en-

traîne pas d'amélioration, mais après la deuxième (1 1/2 cc.), on note une sédation très nette de la douleur, en même temps qu'une souplesse plus grande dans les mouvements. Après une série de six injections, les douleurs ont disparu, la mobilisation est plus facile et plus étendue ; l'élévation du membre demeure toujours moins facile qu'à gauche et le mouvement n'atteint pas une aussi grande amplitude. Le malade sort le 29 mars 1936 et reprend son travail.

Observation XXVI. — Arthrose de l'épaule et de la main gauches. Grande amélioration.

G... Calixte (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 60 ans, cultivateur. — Entre le 27 novembre 1935 à la salle Combal. Début en 1917 par des douleurs articulaires sans fièvre, mobiles, siégeant successivement aux épaules, aux poignets, aux genoux : la première crise dure un mois et nécessite son évacuation. Ces douleurs se manifestent depuis la guerre sous forme de crises durant plusieurs jours, environ une fois par mois, et atteignant toutes les articulations, en particulier les épaules, surtout à gauche, et les genoux. Depuis plusieurs années, il constate un gonflement intermittent des articulations douloureuses. Il aurait enfin présenté par intervalle un œdème malléolaire vespéral. Pas de dyspnée.

Antécédents : Pleurésie gauche en 1905 ; aurait eu une dysenterie amibienne pendant la guerre, il conserve depuis une tendance à la diarrhée ; nie tout antécédent vénérien. Marié, femme et trois enfants en bonne santé, un enfant mort-né. Rien à noter dans les antécédents héréditaires.

Examen : Douleurs siégeant surtout à l'épaule gauche, avec limitation importante des mouvements et impossibilité d'élever le bras au-dessus de l'horizontale. Légère limitation des mouvements du poignet gauche ; coude d'apparence normal ; empâtement de la main gauche : arthrite interphalangienne à tendance ankyosante. Au membre supérieur droit, les douleurs sont beaucoup moins vives, il existe un léger gonflement de la main droite. Douleurs des membres inférieurs, surtout à gauche ; limitation marquée des mouvements de la hanche, flexion et abduction surtout. Légère raideur vertébrale. Le malade marche sans canne cependant et ne boite pas.

Système nerveux : Hyperréflexivité tendineuse généralisée, avec clonus du pied et de la rotule ; pas de Babinski ni de Mendel ; pupilles normales.

A l'entrée, le malade présentait une bronchite diffuse, qui a rapidement disparu. Tension artérielle : 14-7 à l'appareil de Vaquez ; légère douleur au point de Mac Burney et dans la région sous-hépatique. Température : 37°.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,37 cg.

Cholestérolémie : 1,31.

Uricémie : 0,053.

Bordet Wassermann et Hecht Bauer : négatifs.

Gono-réaction : négative.

Réaction de Vernes-résorcine : 15.

Réaction de sédimentation (5 janvier 1936) :

Après 1 heure	3
— 2 heures	8
— 24 heures	56

Liquide céphalo-rachidien :

Nageotte	0,8
Albumine	0,40
Chlorures	7,40
Wassermann	négatif

Urines : Léger excès d'urobiline, aucun élément anormal.

Selles : Pas de kyste amibien, nombreuses lamblies libres, fibres musculaires non digérées ; disparition des parasites après un traitement par l'arsémétine.

Examen radiologique. — Articulation scapulo-humérale : à droite, petit ostéophyte de la pointe de l'acromion ; à gauche, pas d'image de lésion osseuse. Main droite : décalcification légère, flou au niveau des interlignes articulaires entre le grand os et les deuxième et troisième métacarpiens. Main gauche : décalcification très accusée, les interlignes entourant le grand os ont disparu. Conclusion : véritable ostéo-arthrite. — Poumons : pas d'image pathologique ; à noter seulement un jeu diaphragmatique très faible des deux côtés.

Traitement. — 11 injections intraveineuses de soufre colloïdal ne déterminent point de réaction thermique et n'amènent aucune

Valle GRASSET Lit 15

Jun-July 1936

Obs. N° XXXVII

Jours de la maladie		Dates du mois	
9	10	24	25
11	12	26	27
13	14	28	29
15	16	30	1
17	18	2	3
19	20	4	5
21	22	6	7
23	24	8	9
25	26	10	11
27	28	12	13
29	30	14	15
31	32	16	17
33	34	18	19
35	36	20	21
37	38	22	23
39	40	24	25
41	42	26	27

P.	T.
160	41°
140	40°
120	39°
100	38°
80	37°
60	36°

DATE	TRAITEMENT	REMARQUES
24	SALICYLATE DE Na 6gr	
25	" 8gr	
26	" 8gr	
27	" 10gr	
28	" 10gr	
29	" 10gr	
30	" 10gr	
1	" 10gr	
2	" 10gr	
3	" 10gr	
4	" 10gr	
5	" 10gr	
6	" 10gr	
7	" 10gr	
8	" 10gr	
9	" 10gr	
10	" 10gr	
11	" 10gr	
12	" 10gr	
13	" 10gr	
14	" 10gr	
15	" 10gr	
16	" 10gr	
17	" 10gr	
18	" 10gr	
19	" 10gr	
20	" 10gr	
21	" 10gr	
22	" 10gr	
23	" 10gr	
24	" 10gr	
25	" 10gr	
26	" 10gr	
27	" 10gr	
28	" 10gr	
29	" 10gr	
30	" 10gr	
31	" 10gr	
32	" 10gr	
33	" 10gr	
34	" 10gr	
35	" 10gr	
36	" 10gr	
37	" 10gr	
38	" 10gr	
39	" 10gr	
40	" 10gr	
41	" 10gr	
42	" 10gr	

amélioration. On commence ensuite un traitement diathermique et des injections de dmelcos : 6 injections aux doses de 1/4, 1/2, 1 cc., 1 cc., 1 cc., 1 cc., tous les trois ou quatre jours. Les réactions sont vives (élévation thermique à 39° ou 40°). La sédation des douleurs est obtenue dès la deuxième injection de vaccin ; la raideur articulaire régresse partiellement : l'épaule plus souple permet au bras de dépasser l'horizontale sans souffrance ; le gonflement de la main gauche diminue notablement, mais la limitation des mouvements persiste en partie. Enfin le rachis s'assouplit, la marche devient facile et indolore. Les séances de diathermie sont poursuivies jusqu'au total de vingt et contribuent à améliorer ce résultat. Le malade sort le 1^{er} mars 1936.

4) RHUMATISMES ARTICULAIRES AIGUS.

Abservation XXVII. — Rhumatisme articulaire aigu, sali cylo-résistant, datant de 23 jours, avec endocardite, anémie et localisation hydarthrodiale de l'articulation scapulo-humérale gauche. Guérison en 15 jours.

C... Marie-Louise (*service de M. le professeur RIMBAUD*), dactylo, 21 ans. — Entre à la salle Grasset le 23 juin 1936 pour polyarthralgies. Celles-ci ont débuté il y a huit jours et, très mobiles, se sont successivement localisées aux épaules, aux genoux et aux chevilles. Actuellement, la malade souffre surtout de l'épaule gauche. Elle a dû s'aliter dès le début, mais n'a pas pris sa température.

Antécédents : Pleurésie séro-fibrineuse gauche à 17 ans ; angine banale il y a deux ans, jamais de crise articulaire. Père en bonne santé, sa mère et un frère souffrent de crises douloureuses polyarticulaires à répétition. Deux frères et deux sœurs en bonne santé.

Examen : Décoloration accusée des téguments et des muqueuses. L'articulation scapulo-humérale est très douloureuse, spontanément et à la mobilisation, les mouvements actifs sont impossibles ; la mobilisation passive est limitée. Point douloureux à la pression au niveau de l'acromion. Empâtement discret du moignon de l'épaule. Pas d'autre modification objective. Les autres articulations sont indemnes.

Cœur : souffle systolique à la pointe ; pouls : 80 ; tension artérielle : 11-6,5 (à l'appareil de Vaquez). Température : 37°7 ; autres appareils : rien à signaler.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,30 cg.

Réactions sérologiques (Hecht Bauer, Wassermann, Müller) : négatifs ; Kahn : présomption ++ ; normale : négative.

Séro-diagnostics de Vidal et de Wright : négatifs.

Réaction de sédimentation (7 juillet 1936) :

Après 1 heure	107
— 2 heures	139
— 24 heures	150

Formule sanguine :

Globules rouges	3.200.000
Globules blancs	9.000
Hémoglobine	60 %
Valeur globulaire	0,95
Poly. neutrophiles	91
Eosinophiles et basophiles ...	0
Lymphocytes	6
Grands mononucléaires	3
Pas de forme anormale.	

Urines. — Quantité : 750 cc. ; urée : 10,6 par litre ; chlorures : 7,2 par litre ; albumine : traces très légères ; glucose et éléments biliaires : néant ; réaction de Meyer : négative.

Examen radiologique (22 juillet 1936) : Pas de modification pathologique de forme ni de contour des surfaces articulaires ; on note simplement un défaut de parallélisme entre les contours articulaires et un agrandissement de l'interligne à sa partie supérieure, peut-être par suite de la présence de liquide intra-articulaire.

Evolution et traitement. — Un traitement salicylé est institué, aux doses progressives de 6, 8, 10 grammes par la bouche ; au huitième jour on injecte 2 gr., puis 4 gr. de salicylate intra-veineux, associé à une dose de 6 gr. en ingestion. Cette médication n'entraîne absolument aucune amélioration ; au contraire la température s'élève progressivement et oscille aux environs de 39°5, 40°. Les douleurs et l'impotence persistent, la pâleur

s'accentue. Une injection intraveineuse de 1 cc. de soufre colloïdal, faite au douzième jour, n'entraîne pas de réaction ni d'amélioration.

Le 8 juillet, au quinzième jour après l'entrée au service, au vingt-troisième jour de la maladie, on injecte par voie intraveineuse 1/4 de cc. de dmelcos, ce qui représente environ 55 millions de bacilles de Ducrey. Une heure et demie après, apparaît un frisson violent ; la température s'élève à 40°1, des sueurs abondantes s'installent. Dans la nuit, la malade éprouve une amélioration nette ; le lendemain matin, la température est à 38°, alors que tous les matins jusqu'à ce jour, elle atteignait 39°, la douleur scapulo-humérale a diminué.

Le 10 juillet, nouvelle injection de 1/2 cc. de dmelcos (110 millions). Une heure après : frisson violent qui dure deux heures, la température s'élève à 42°2. L'amélioration qui a débuté pendant la nuit, est le lendemain matin considérable : la température est à 37°, ce qui n'avait jamais été noté pendant le séjour à l'hôpital ; le pouls bat à 72 ; la malade ne souffre absolument plus de l'épaule et éprouve une impression de bien-être, qui la surprend. Enfin, fait remarquable, on note la disparition du souffle systolique de la pointe ; il persiste un souffle méso-systolique à la base. Le soir, la température qui est à 37°3 à 16 heures, remonte à 39° à 19 heures et dans la nuit les douleurs reparaissent, atténuées d'ailleurs, à l'épaule.

Le 12 juillet, la température est à 38°5 le matin. On injecte 3/4 de cc. de dmelcos : les réactions sont vives, la température atteint 40°2 ; même sédation des douleurs que précédemment, température à 36°6 le lendemain matin. Après cette injection, l'apyrexie persiste 48 heures, puis la température remonte, sans dépasser cependant 38°9, pendant deux jours ; la malade au repos souffre à peine de l'épaule, qu'on ne peut cependant mobiliser sans éveiller une douleur nette. Le souffle systolique apexien n'a point reparu. Le 18 juillet, la mobilisation passive de l'épaule commence à être possible ; le 20 juillet on peut réaliser l'abduction du bras jusqu'à l'horizontale ; il persiste encore un léger empâtement du moignon de l'épaule. Température à 37°8 le soir.

Une dernière injection de 1 cc. de dmelcos est faite le 21 juillet : réaction vive. Le 22 juillet, la température est à 37°, l'empâtement de l'épaule a disparu, tous les mouvements sont possibles, seule l'abduction extrême du bras réveille une légère douleur, qui disparaît d'ailleurs le lendemain. La température demeure ultérieurement à 37° ; deux séances de massage et de mobilisation complètent ce résultat. La malade sort guérie le

27 juillet. A noter que, pendant la dmelcothérapie, on a continué à donner au début du salicylate de soude par la bouche à la dose de 6 gr. jusqu'au 12 juillet, puis il a été supprimé.

Observation XXVIII. — Hydarthrose du genou, chez un malade atteint de rhumatisme articulaire aigu. Guérison en 10 jours.

Cap... Jules (*service de M. le médecin lieutenant-colonel CAZALAS*), 21 ans. — *Premier séjour* à la salle Kiener du 7 au 23 août 1935 : bronchite aiguë avec congestion pulmonaire de la base gauche, arthralgies multiples et discrètes ayant cédé au salicylate de soude.

Dans ses antécédents, on note à 8 ans une première crise de rhumatisme articulaire aigu. L'examen radiologique pulmonaire n'a pas montré de lésion, la bacilloscopie a été négative. La température, qui atteignait 38°9 à l'entrée, est descendue à 37° et s'y maintient jusqu'à la sortie.

Deuxième séjour : du 10 janvier au 1^{er} février 1936. Il a eu à Lyon une crise de rhumatisme articulaire aigu, et à la fin de sa convalescence de 15 jours, il souffre à nouveau des genoux et des chevilles. Les douleurs, spontanées, sont exagérées par la pression et la mobilisation ; pas de tuméfaction. La température est à 38°. Autres appareils : rien à signaler. Un traitement salicylé (deux cures de 10 jours comportant 10 à 14 gr. de salicylate par jour) entraîne la disparition des douleurs et de la fièvre.

Troisième séjour du 14 mai au 6 juin 1936 : Le malade a eu une nouvelle crise de rhumatisme au mois d'avril. Actuellement, il accuse des douleurs de la hanche, des genoux et de la cheville gauche. Ensuite, le 20 mai, il signale des douleurs du genou droit, irradiant vers la hanche et le cou-de-pied droits et rendant impossible la mobilisation du membre inférieur. A l'examen, on note une hydarthrose nette du genou droit ; la mobilisation passive du membre correspondant est très douloureuse. La température atteint 37°6; 37°8 le soir. Autres appareils : rien à signaler.

Examens de laboratoire :

Sang : Réactions sérologiques (Bordet Wassermann et Meinicke) : négatives.

Réaction de Besredka : négative.

Gono-réaction : positive.

Vernes-résorcine : 9.

Réaction de sédimentation (18 mai 1935) :

Après	1 heure		4
—	2 heures		8
—	24 heures		41

Urines : Aucun élément anormal.

Cuti-réaction à la Tuberculine : négative.

L'examen radiologique montre une augmentation de l'interligne du genou confirmant l'existence d'un épanchement ; pas de lésion osseuse.

Evolution et traitement. — Le malade affirmant n'avoir jamais présenté d'écoulement urétral, on rattache cette hydarthrose, malgré la gono-réaction positive, au rhumatisme articulaire aigu. Une cure salicylée (10, 12, 14 gr. de salicylate pendant 10 jours par la bouche) n'amène aucune amélioration.

Quatre injections de dinclos sont alors pratiquées avec trois jours d'intervalle entre chacune, aux doses de 1,4 cc. pour la première et 1 cc. pour les autres. La première injection ne détermine qu'une réaction modérée, les trois autres produisent un choc intense avec élévation thermique à 39°8 et 40°. Les phénomènes douloureux disparaissent, le malade mobilise correctement le membre atteint, le choc rotulien persiste, mais très léger, la température est à 37°. Le malade sort guéri le 6 juin 1936.

Observation XXIX. — Rhumatisme articulaire aigu salicylo-résistant. Guérison.

Mir... Louis (*service de M. le professeur RIMBAUD*), 23 ans, chauffeur agricole. — Entre le 10 janvier 1934 à la salle Combal pour maladie de Bouillaud : la première crise articulaire remonte au mois de mai 1932, elle a été traitée aux salles militaires de l'hôpital Saint-Eloi. Une deuxième crise survint le 15 avril 1933 : à cette date le médecin avait constaté l'existence d'un souffle anorganique. Actuellement le malade se plaint depuis 8 jours de douleurs du pied droit, surtout au talon, et de l'éminence thénar gauche.

Antécédents : une blennorragie sans complication articulaire en 1926. Rien à signaler, dans les antécédents familiaux.

Examen. — L'éminence thénar gauche est chaude, tuméfiée, douloureuse. On note d'autre part une douleur à la pression de la face inférieure du calcaneum droit ; à gauche, le calcaneum à son extrémité antérieure et l'interligne astragalo-calcanéen sont douloureux.

Cœur : Arythmie respiratoire, léger souffle systolique à la pointe, disparaissant en position assise ; pouls à 72 ; tension artérielle : 13,5-8,5 (à l'appareil de Vaquez). Température à 38° le soir. Autres appareils : rien à signaler.

Examens de laboratoire :

Sang : Azotémie : 0,35 cg.

Cholestérolémie : 1,87.

Uricémie : 0,053.

Hecht Bauer et Bordet Wassermann : négatifs.

Urines : Aucun élément anormal.

Examen radiologique des talons : Pas de lésion articulaire ni osseuse ; hypertrophie des apophyses sous-calcanéennes.

Traitement. — Une cure salicylée et une série de 10 injections intraveineuses de soufre colloïdal n'entraînent aucune amélioration. Le 8 février, 5 semaines après le début, on commence une série d'injections de dmelcos aux doses croissantes de 1/2 cc., 1 cc., 1 cc. 1/2 et 2 cc. Les réactions d'abord peu intenses, deviennent très vives dans la suite (élévation thermique à 40°2, puis 40°8). L'amélioration déclenchée dès que les réactions ont été nettes, progresse ; les douleurs disparaissent totalement après 7 injections de vaccin antichancrelleux ; la température s'abaisse à 37° et le malade sort guéri le 23 mars 1934.

II. — OBSERVATIONS PUBLIÉES (RÉSUMÉES).

1) ARTHRITES AIGÜES.

Observation 1 (Charles RICHET fils, FACQUET et Mlle DAVOUS). — Arthrite aiguë pseudo-phlegmoneuse post-angineuse. Amélioration immédiate, guérison en 15 jours.

Bra... A., ouvrière de 32 ans. — L'examen, cinq jours après

le début des accidents, révèle une douleur très vive avec œdème considérable et aspect pseudo-phlegmoneux du poignet. Il existe une angine pultacée, qui a précédé de 24 heures l'apparition des phénomènes articulaires. Température : 38°; tension artérielle : 12-5.

Formule sanguine :

G. R.	3.600.000
G. B.	12.000
Poly. neutro.	79
— éosino.	5
Mono.	13
Lymphocytes	1
Forme de transition ,...	2

Examen radiologique : pas de lésion osseuse.

Ponction articulaire : Une goutte de liquide sanglant, dont l'ensemencement demeure négatif.

Prélèvements au col utérin : pas de gonococque.

Traitement : Amélioration considérable dès la première injection de dmelcos (225 millions) ; guérison après une série de 6 injections, à doses croissantes. Pas de limitation des mouvements.

Observation 2 (Ch. RICHET, FACQUET et Mlle DAVOUS). —

Arthrite aiguë pseudo-phlegmoneuse du poignet, cryptogénétique. Amélioration immédiate, guérison en six semaines.

I,... Yvonne, servante de 21 ans, présente depuis six jours une arthrite du poignet droit, avec vives douleurs, impotence absolue, œdème marqué et aspect pseudo-phlegmoneux. Température entre 37°3 et 38°1.

Formule sanguine :

G. R.	5.200.000
G. B.	8.400
Poly. neutro.	70
— éosino.	2
Lymphocytes	14
Moyens mono.	12
Grands mono.	2

Radiographie : pas de lésion osseuse.

Prélèvements utérins : pas de gonocoque.

Traitement : Une injection de 225 millions de bacilles de Ducrey, réalise une amélioration nette : le gonflement diminue et la mobilisation devient possible. La guérison est obtenue après 7 injections de dmelcos à doses croissantes ; il persiste seulement une légère atrophie musculaire.

Observation 3 (Ch. RICHET, FACQUET et Mlle DAVOUS). — Polyarthrite aiguë post-abortum. Guérison en 48 heures.

B... Suzanne, ménagère, 34 ans, a eu un avortement avec infection et fièvre à 39°5 pendant 8 jours. A la défervescence apparaissent des douleurs articulaires multiples, avec limitation des mouvements, tuméfaction des chevilles et de l'annulaire droit. Température : 37°4 ; tension artérielle : 9-5,5.

A signaler dans les antécédents quatre avortements et trois enfants morts en bas âge. Elle a contracté la syphilis à 18 ans (réactions sérologiques actuellement négatives) ; pas de gonococcie.

Traitement : Une seule injection de dmelcos (225 millions) entraîne la guérison.

Observation 4 (Ch. RICHET, FACQUET et Mlle DAVOUS). — Polyarthrite aiguë post-pneumonique chez un diabétique. Guérison en 24 heures.

Ba... Eugène. — Il s'agit d'un homme de 60 ans qui a présenté une gangrène diabétique à forme humide du pied droit, puis une pneumonie franche. La pneumonie est guérie, les plaies du pied sont en bonne voie de bourgeonnement, lorsqu'apparaissent des douleurs vives avec signes inflammatoires du poignet et de l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index. Température : 38°1.

Traitement : Une injection de dmelcos (150 millions) fait disparaître les manifestations articulaires, sans influencer aucunement sur les plaies gangréneuses du pied.

Observation 5 (Mlle DAVOUS). — Hydarthrose du genou de cause indéterminée datant de trois semaines. Guérison en 8 jours.

Il s'agit d'une femme de 22 ans qui accuse une douleur et une tuméfaction du genou, apparues spontanément trois semaines auparavant. A l'examen : genou globuleux avec choc rotulien, limitation de la flexion à 160 degrés et atrophie du quadriceps. Apyrexie. Quelques pertes blanches sans gonocoque ; pas de lésion osseuse à la radiographie du genou.

Traitement : L'injection de dmelcos (225 millions) déclanche une violente réaction : fièvre à 40°4, céphalée, délire, herpès. L'amélioration est nette, le surlendemain la douleur et la tuméfaction ont diminué, la flexion atteint 90°, la marche est possible. La guérison est complète après trois injections de dmelcos et une injection d'huile soufrée à 10 pour mille.

Observation 6 (RICIET, FACQUET et Mlle DAVOUS). — Arthrite scapulaire gonococcique, datant de 10 jours. Amélioration immédiate, guérison en 15 jours.

Marthe R... : malade de 24 ans, soignée depuis 8 mois pour métrite gonococcique ; accuse depuis 8 jours une douleur de l'épaule droite avec limitation des mouvements, surtout de l'abduction. A l'examen, pas de modification locale ; métrite cervicale et salpingite droite, avec présence de gonocoques dans l'écoulement vaginal. La radiographie montre l'intégrité des extrémités osseuses.

Traitement : Le lendemain de la première injection de dmelcos (225 millions), la malade peut mettre la main derrière la nuque. Guérison après une injection d'huile soufrée et une nouvelle injection de dmelcos ; pas de modifications dans la sphère génitale.

Observation 7 (DUMITRESCO et PETREA). — Arthrite gonococcique aiguë du genou. Guérison en une semaine par le dmelcos.

S... Valentin, fonctionnaire de 36 ans, contracte à 21 ans une blennorragie : celle-ci se complique d'arthrites des genoux,

traitées par la protéinothérapie. Depuis lors, il a présenté à plusieurs reprises des phénomènes douloureux, toujours localisés aux genoux ; depuis quelques jours, ces douleurs ont reparu et s'accompagnent de tuméfaction et de fièvre. A l'examen, le genou droit surtout est globuleux et présente des signes d'épanchement.

A noter que le malade est syphilitique (le traitement suivi fut incomplet) et diabétique — glycémie : 1,84 ; glycosurie : 25 gr. par litre.

Traitement : deux injections de dmelcos amènent la guérison en une semaine.

Observation 8 (DUMITRESCO et PETREA). — Arthrites gonococciques aiguës pseudo-phlegmoneuses du poignet et de la main. Guérison en un mois et demi par le dmelcos et la diathermie.

Ned... Const., portefaix de 31 ans, à la suite d'une blennorragie contractée il y a un mois, a présenté un gonflement douloureux des articulations tibio-tarsienne gauche et métatarso-phalangienne du gros orteil gauche. Un traitement par un auto-vaccin gonococcique entraîne une amélioration, mais alors les phénomènes inflammatoires atteignent le poignet et les articulations métacarpo-phalangiennes du côté gauche. L'auto-vaccin, puis l'arthigon demeurent inefficaces, et le malade entre à l'hôpital : on trouve du gonocoque dans le pus urétral et la réaction de Wassermann est légèrement positive. A l'examen : aspect pseudo-phlegmoneux des articulations atteintes. Dans les antécédents : paludisme, syphilis contractée il y a 10 ans.

Traitement : 9 injections de dmelcos à doses progressivement croissantes entraînent une amélioration considérable : les douleurs ont complètement disparu et la tuméfaction s'est presque totalement résorbée. Dix séances de diathermie complètent la guérison obtenue en un mois et demi.

2) ARTHRITES SUBAIGUËS.

Observation 9 (DUMITRESCO et PETREA). — Arthrite gono-

coccique pseudo-phlegmoneuse du cou-de-pied, datant d'un mois. Guérison en 15 jours.

Rad... D., ouvrier de 22 ans, est atteint de blennorragie dont le début remonte à un mois et demi. Une semaine après le début, le poignet devient douloureux et se tuméfie. Un vaccin antigonococcique fait disparaître ces phénomènes. Mais ils atteignent l'articulation tibio-tarsienne droite et interdisent tout mouvement de cette dernière ; la température s'élève : trypaflavine et arthigon ne donnent aucun résultat. A l'entrée, la cheville et le pied ont un aspect pseudo-phlegmoneux. Température : 38°. Présence de gonocoques dans la sécrétion urétrale.

Traitement : 5 injections de dmelcos amènent la guérison en 15 jours.

Observation 10 (Mlle DAVOUS). — Arthrite subaiguë du genou, présumée gonococcique. Guérison en 15 jours.

Il s'agit d'une femme de 26 ans, qui présente depuis un mois des douleurs du genou s'accompagnant de gonflement depuis 10 jours et interdisant tout travail depuis une semaine. A l'examen : tuméfaction du genou sans choc rotulien et avec limitation de la flexion à 120 degrés. Apyrexie. A noter une gonococcie mal soignée quatre ans auparavant ; pas d'écoulement à l'entrée.

Traitement : La première injection de dmelcos (225 millions) provoque une amélioration considérable dès le lendemain. Quatre injections amènent la guérison, qui a été retardée par une rechute.

Observation 11 (DUMITRESCO et PETREA). — Arthrites gonococciques subaiguës du genou et du poignet, datant de trois mois. Guérison à peu près complète en trois semaines.

Const... M., chaudronnier de 30 ans. — Le genou et le poignet gauches sont très douloureux et tuméfiés depuis une semaine ; les mouvements sont très limités et la marche difficile ; température : 38°5. Le malade a eu 10 ans auparavant une blennorragie, et plus tard a contracté la syphilis. Le gonocoque est mis en évidence dans la sécrétion urétrale.

Traitement : Échec du vaccin antigonococcique et de la Vatrène-caséine. La première injection de dmelcos (225 millions) est faite

trois mois après le début. Elle provoque une amélioration nette. La guérison, à peu près complète, est obtenue en trois semaines après six injections de dmelcos à doses croissantes.

Observation 12 (DUMITRESCO et PETREA). — Polyarthrite gonococcique subaiguë, datant d'un mois. Guérison en six semaines par le dmelcos et la diathermie.

Mun... P., conducteur de convois, 53 ans, présente une tuméfaction douloureuse du genou, du poignet et du cou-de-pied droits depuis plusieurs jours. Le gonocoque est trouvé dans la sécrétion urétrale. Dans son passé, on note une blennorragie pendant le service militaire : depuis lors, il a présenté plusieurs polyarthrites fébriles.

Traitement : Salicylate de soude, vaccin antigonococcique et Yatrène-caséine ne donnent aucun résultat. Dès la première injection de dmelcos, faite un mois après l'entrée du malade, la mobilisation des articulations atteintes est possible. Après huit injections de vaccin antichancrelleux en cinq semaines, tuméfaction et douleurs ont disparu, le malade marche à peu près normalement. La guérison est complétée par dix séances de diathermie.

Observation 13 (RICHET, FACQUET et Mlle DAVOUS). — Arthrite subaiguë de l'épaule post-angineuse, datant de deux mois. Amélioration immédiate, guérison en 12 jours.

Mel... Pierre, chauffeur de 43 ans, à la suite d'une angine pultacée, présente depuis un mois et demi une douleur de l'épaule, dont la mobilisation est très difficile. Salicylate de soude et naïodine ont échoué. L'examen montre une atrophie marquée du deltoïde, les mouvements actifs sont très limités, de légers mouvements passifs sont possibles. Température : 37°6. Gorge rouge, avec amygdales anfractueuses. Pas de gonococcie.

Traitement : Quatre injections de dmelcos entraînent la guérison ; il persiste seulement une légère atrophie du deltoïde.

Observation 14 (RICHET, FACQUET et Mlle DAVOUS). — Polyarthrite subaiguë cryptogénétique, datant de deux mois. Amélioration immédiate, guérison en vingt jours.

Ben..., manœuvre de 40 ans, souffre depuis deux mois de douleurs lombaires ; depuis 8 jours il est obligé de garder le lit. A l'examen, contracture et douleur de la région lombaire : le malade ne peut se lever, ni marcher seul ; arthrites tibio-tarsienne et métacarpo-phalangienne de l'annulaire. Température : 37°8 ; tension artérielle : 14-8. A noter dans les antécédents un chancre mou en 1913 ; pas de gonococcie.

Wassermann +++ ; Hecht Bauer +.

Formule sanguine :

G. B.	3.170.000
G. B.	7.200
Poly. neutro.	65
— éosino.	2
Mononucléaires	32
Lymphocytes	1

Radiographie : Pas d'altération osseuse.

Traitement : Echec du salicylate de soude ; après la première injection de dmelcos (225 millions), la température s'élève à 40°6 et la fièvre se prolonge pendant cinq jours avec de grandes oscillations : cette vive réaction relève sans doute de la sensibilisation du malade, qui avait présenté, nous l'avons dit, un chancre mou quelques années auparavant. Une amélioration se dessine et la guérison complète est obtenue après une injection d'huile soufrée et quatre nouvelles injections de dmelcos.

3) POLYARTHRITE CHRONIQUE.

Observation 15 (COSTE). — Polyarthrite chronique déformante, amélioration par le dmelcos.

Chez un homme de 39 ans, ancien syphilitique, l'auteur a observé un psoriasis associé à une polyarthrite déformante avec grosses lésions osseuses. Le dmelcos a eu un résultat remarquable sur le psoriasis et surtout sur la polyarthrite : il a entraîné la disparition des douleurs et rendu la souplesse aux jointures, ce qu'aucun traitement n'avait réalisé depuis des années. Six mois après, l'amélioration articulaire se maintenait, alors que l'éruption avait reparu.

III

TABLEAU SYNOPTIQUE
DES OBSERVATIONS
de
SYNDROMES ARTICULAIRES
TRAITÉS
par le
VACCIN ANTICHANCRELLEUX

Syndromes articulaires à évolution aiguë

OBSERVATIONS	ÉVOLUTION	ÉTIOLOGIE	FORME ANATOMO-CLINIQUE	RÉSULTAT THÉRAPEUTIQUE
OBS. 1 (Richet, Facquet et Davous)	6 jours	infectieuse	mono-arthrite pseudo-phlegmoneuse	guérison en 15 jours
OBS. 2 (Richet, Facquet et Davous)	6 jours	infectieuse	mono-arthrite pseudo-phlegmoneuse	guérison en 6 semaines
OBS. 3 (Richet, Facquet et Davous)	2 jours	infectieuse	polyarthrite	guérison en 2 jours
OBS. 4 (Richet, Facquet et Davous)	2 jours	infectieuse	polyarthrite	guérison en 1 jour
OBS. 5 (Davous)	3 semaines	?	hydarthrose	guérison en 8 jours
OBS. 6 (Richet, Facquet et Davous)	10 jours	gonococcique	mono-arthrite	guérison en 15 jours
OBS. 7 (Dumitresco et Petrea)	11 jours	gonococcique	mono-arthrite	guérison en 7 jours
OBS. 8 (Dumitresco et Petrea)	11 jours	gonococcique	oligo-arthrite pseudo-phlegmoneuse	guérison en 6 semaines
OBS. II (personnelle)	16 jours	gonococcique	oligo-arthrite pseudo-phlegmoneuse	guérison en 6 semaines
OBS. III (personnelle)	27 jours	gonococcique	oligo-arthrite pseudo-phlegmoneuse	guérison en 4 semaines
OBS. IV (personnelle)	20 jours	gonococcique	polyarthrite	guérison en 10 jours

OBSERVATIONS	ÉVOLUTION	ÉTIOLOGIE	FORME ANATOMO-CLINIQUE	RÉSULTAT THÉRAPEUTIQUE
OBS. 9 (Dumitresco et Petrea)	1 mois	gonococcique	mono-arthrite pseudo-phlegmoneuse	guérison en 15 jours
OBS. 10 (Davous)	1 mois	gonococcique probable	mono-arthrite	guérison en 15 jours
OBS. 11 (Dumitresco et Petrea)	3 mois	gonococcique	oligo-arthrite	guérison en 3 semaines
OBS. 12 (Dumitresco et Petrea)	1 mois	gonococcique	polyarthrite	guérison en 6 semaines
OBS. V (personnelle)	3 mois	gonococcique	polyarthrite	grande amélioration
OBS. VI (personnelle)	3 mois	staphylococcique	mono-arthrite	guérison en 15 jours
OBS. 13 (Richet, Facquet et Davous)	2 mois	infectieuse	mono-arthrite	guérison en 12 jours
OBS. VII (personnelle)	3 mois	?	mono-arthrite	grande amélioration
OBS. VIII (personnelle)	2 mois	infectieuse	oligo-arthrite	guérison en 15 jours
OBS. IX (personnelle)	2 mois	?	oligo-arthrite	légère amélioration
OBS. 14 (Richet, Facquet et Davous)	2 mois	infectieuse	polyarthrite	guérison en 20 jours
OBS. X (personnelle)	2 mois	?	arthralgies	amélioration nette

Syndromes articulaires à évolution chronique

OBSERVATIONS	ÉVOLUTION	ÉTIOLOGIE	FORME ANATOMO-CLINIQUE	RÉSULTAT THÉRAPEUTIQUE
OBS. XI (personnelle)	6 mois et demi	gonococcique	polyarthrite	guérison en un mois
OBS. XII (personnelle)	7 mois et demi	gonococcique	polyarthrite évoluant vers la spondylose rhizomélique	légère amélioration
OBS. XIII (personnelle)	6 mois	?	polyarthrite	amélioration nette
OBS. XIV (personnelle)	5 ans	?	mono-arthrite	légère amélioration
OBS. 15 (Cottet)	plusieurs années	?	polyarthrite déformante	grande amélioration
OBS. XV (personnelle)	1 an	rhumatismale ?	polyarthrite déformante progressive	amélioration nette
OBS. XVI (personnelle)	15 mois	?	polyarthrite déformante progressive	amélioration nette
OBS. XVII (personnelle)	2 ans	gonococcique	polyarthrite déformante progressive	amélioration nette
OBS. XVIII (personnelle)	5 ans	tuberculeuse ?	polyarthrite déformante progressive	grande amélioration transitoire légère amélioration persistante
OBS. XIX (personnelle)	6 ans	?	polyarthrite déformante progressive	échec
OBS. XX				

OBS. XXII (personnelle)	2 ans et demi	goutteuse	polyarthrite	grande amélioration
OBS. XXIII (personnelle)	20 ans	goutteuse	polyarthrite	grande amélioration
OBS. XXIV (personnelle)	plusieurs mois	?	arthrose cervicale entraînant une névralgie sous-occipitale depuis 2 mois $\frac{1}{2}$	guérison de la névralgie en 15 jours
OBS. XXV (personnelle)	6 mois	?	arthrose scapulo-humérale	amélioration nette
OBS. XXVI (personnelle)	18 ans	?	arthrose de l'épaule et de la main	grande amélioration

Rhumatismes articulaires aigus

OBSERVATIONS	ÉVOLUTION	ÉTIOLOGIE	FORME ANATOMO-CLINIQUE	RÉSULTAT THÉRAPEUTIQUE
OBS. XXVII (personnelle)	aiguë 23 jours	maladie rhumatismale	polyarthralgies et mono-arthrite	guérison en 15 jours
OBS. XXVIII (personnelle)	aiguë 8 jours	maladie rhumatismale	polyarthralgies et hydarthrose	guérison en 10 jours
OBS. XXIX (personnelle)	subaiguë 5 semaines	maladie rhumatismale	polyarthrite	guérison en 1 mois

CHAPITRE III

TECHNIQUE

LE VACCIN ANTICHANCERELLEUX

Le produit utilisé est le vaccin antichancrelleux atoxique de Ch. NICOLLE et P. DURAND ou dmelcos. Le dmelcos est une émulsion de streptobacilles de Ducrey, de plusieurs souches, renfermant 225 millions de germes par centimètre cube. Le vaccin est réparti en ampoules de 1 cc., 1 cc. 5, 2 cc.; 2 cc. 5 et 3 cc., renfermant respectivement 225, 335, 450, 550 et 675 millions de bacilles.

MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT

Les injections de dmelcos doivent être rigoureusement intra-veineuses, sinon elles entraînent une réaction locale violente; pour le moins inutile. Comme pour tout vaccin, une bonne précaution consiste à agiter l'ampoule pour homogénéiser son contenu, surtout si on n'utilise qu'une partie de celui-ci.

En règle générale, le malade doit être à jeun; pendant la durée de l'accès fébrile, il est bon qu'il demeure au lit et se contente de boissons diurétiques et de lait. Si on pratique l'injection le matin d'assez bonne heure — et c'est la technique la meilleure

— le réaction s'est d'ordinaire suffisamment atténuée, pour que le malade puisse s'alimenter le soir. Le repas du soir sera évidemment constitué d'aliments facilement digestibles et peu abondants.

Nous avons eu, à plusieurs reprises, l'occasion de pratiquer des injections de dmelcos l'après-midi. On ne peut songer alors à laisser alimenter le malade au repas du soir, et il n'en a d'ailleurs nulle envie. D'autre part, il est bon de faire l'injection à jeun ; aussi est-ce un jeûne à peu près complet qu'il faut imposer au malade pendant toute la journée du traitement. Cependant, un de nos malades absorbait un repas léger avant l'injection, qui était chez lui pratiquée l'après-midi ; il n'en a point ressenti d'inconvénient, et n'a jamais présenté de vomissements.

En définitive, la manière de faire la plus recommandable consiste toutefois à injecter le dmelcos le matin à jeun, en raison de la possibilité de nausées et de vomissements, au cours de la réaction.

Signalons dès maintenant, qu'en raison de l'apparition tardive de l'accès fébrile, environ trois heures après la piqure, la « dmelcothérapie » peut facilement constituer un traitement ambulatoire, permettant au malade de regagner son domicile, à condition qu'il prenne la précaution de se mettre au lit pendant la réaction fébrile. Quant à la surveillance médicale, si elle est moralement utile après la première injection pour rassurer le malade susceptible de s'effrayer de la violence du frisson et de l'élévation thermique, elle ne s'impose nullement pour les injections ultérieures. L'innocuité absolue de cette méthode, reconnue par la majorité des auteurs et que nous avons pu vérifier au cours des 150 injections pratiquées par nous-même ou sous notre contrôle, accorde cette liberté, fort appréciable pour le malade qui n'est point immobilisé par son affection articulaire, et pour le médecin, qui a rarement le loisir de passer 3 ou 4 heures plusieurs fois par semaine, auprès d'un malade chronique.

Il faut, pour tous les malades traités, établir une courbe thermique, permettant de connaître la hauteur et la durée de

l'élévation de température. Quant à la prise du pouls et de la tension artérielle, elle s'impose seulement chez ceux pour qui des conditions spéciales commandent une prudence particulière et une surveillance plus stricte. Elle est, dans l'immense majorité des cas, inutile.

POSOLOGIE

Le plus souvent, on peut injecter d'emblée le contenu d'une ampoule de 1 cc., c'est-à-dire 225 millions de streptobacilles, puis continuer les injections à doses progressivement croissantes en utilisant successivement les ampoules de 1 cc. 5 (335 millions), 2 cc. (450 millions), 2 cc. 5 (550 millions) et 3 cc. (675 millions). Les injections peuvent être répétées tous les deux ou trois jours, jusqu'au total de 6 injections, qui constitue la moyenne habituellement employée.

Il est une autre technique que nous avons employée à peu près aussi fréquemment que la précédente, et qui consiste à utiliser des doses moins élevées, toujours croissantes : la première injection est de 1/4 de cc. (environ 55 millions de germes) et on augmente successivement de 1/4 de cc. à chaque fois, jusqu'au total de 1 cc. 5 ou 2 cc.

Mais il importe de remarquer que rien dans la posologie ne peut être fixé strictement : c'est l'examen soigneux du malade, l'étude des signes généraux et des symptômes fonctionnels, la recherche des tares organiques qui dicteront dans chaque cas particulier, la conduite à suivre.

De même le nombre des injections et leur intervalle seront strictement subordonnés à la violence des réactions observées, ainsi d'ailleurs qu'au résultat obtenu. On pourra ainsi dépasser sans nul inconvénient le chiffre de six injections.

Avec les réserves que nous venons de faire, on peut cependant fixer quelques directives générales :

- dans les cas aigus ou subaigus, chez les sujets jeunes et résistants, ne présentant aucune déficience importante :

utiliser la technique commune, en injectant la totalité des ampoules.

- dans les cas chroniques, chez les sujets âgés, atteints de lésions organiques ou présentant un état général fléchissant, une fièvre élevée, se contenter des doses restreintes indiquées plus haut. En tout cas, tâter la susceptibilité du sujet, par une première injection à faible dose (1/4 de cc.)

Il convient en effet de savoir que le nombre de germes introduits dans l'organisme n'a absolument aucune importance. Deux conditions seulement s'imposent : d'une part il faut qu'ils soient en quantité suffisante pour engendrer une réaction générale nette, d'autre part, il importe d'augmenter la quantité à chaque injection, si l'on ne veut pas voir rester sans effet une dose préalablement active.

Or les individus réagissent d'une manière tout à fait variable pour les faibles doses : 1/4 de cc. peut déclencher chez certains une réaction nette, alors que chez d'autres, l'élévation thermique est insignifiante. Au contraire, à partir d'une certaine quantité de germes, tous réagissent plus ou moins violemment, mais inéluctablement. Il y a donc intérêt à employer une dose suffisante (1 cc. par exemple), active à coup sûr, dans tous les cas où nulle précaution particulière ne s'impose. Dans les autres, mieux vaut s'assurer au préalable de la « réactivité » du sujet. Le résultat thérapeutique sera le même, quelles que soient les doses utilisées, à condition que la réaction se manifeste nettement.

Le nombre d'injections à utiliser reste, nous l'avons dit, essentiellement subordonné au résultat obtenu : 3 ou 4 injections, parfois moins, peuvent suffire dans les cas aigus à amener la guérison ; le chiffre de 6 correspond à une moyenne. Ce qu'il importe de savoir en tout cas, c'est que l'amélioration observée, si elle doit se produire, se manifeste très rapidement, le plus souvent dès la première injection. Cependant, en raison de quelques cas où l'efficacité se révèle plus tardivement, on est auto-

risé à aller jusqu'à la sixième piqûre. Au delà, il est inutile de poursuivre : d'ailleurs le traitement, qui impressionne souvent le malade, ne sera pas accepté plus longtemps, s'il n'entraîne aucun résultat.

Si au contraire une amélioration apparaît, on peut prolonger le traitement, jusqu'à complète guérison, et utiliser ainsi 8 à 9 injections. Ce total atteint, il est sans intérêt de poursuivre cette thérapeutique, car la médication de choc donne ses effets rapidement, et le maximum d'amélioration qu'elle est capable de réaliser, est assez promptement obtenu, même dans les formes chroniques. Mieux vaut, pour compléter les résultats, s'adresser aux thérapeutiques physiothérapiques : massage, mobilisation et au besoin diathermie ou ondes courtes, plutôt que de s'obstiner à réaliser des chocs, malgré tout fatigants pour le malade.

CHAPITRE IV

RÉACTIONS

A. — RÉACTIONS CLINIQUES.

Évolution générale des symptômes

L'injection intraveineuse de dmelcos est suivie d'une réaction générale constante, si, comme nous l'avons souligné plus haut, la dose est suffisante. Le délai d'apparition des symptômes est variable suivant les individus : dans la très grande majorité de nos observations, l'incubation, ou phase de latence clinique, c'est-à-dire le temps qui sépare l'injection du frisson, fut de trois heures. Ce chiffre représente également celui qui est indiqué par la plupart des auteurs qui ont utilisé la pyrétothérapie par le dmelcos.

Ceci ne peut représenter qu'une moyenne : ce délai est tantôt allongé, tantôt et plus fréquemment raccourci. C'est ainsi que chez certains de nos malades, le frisson se déclenchait une heure après l'injection ; c'est là l'incubation la plus courte que nous ayons observée — la plus longue a duré quatre heures. — A remarquer que, si la période silencieuse est variable suivant les malades, elle présente une réelle constance chez le même individu au cours des injections successives.

Nous verrons que cette période apparemment silencieuse est en réalité marquée par des modifications, dont on peut acquérir la preuve par la mesure de la tension artérielle et l'examen du sang.

La fin de cette première période est souvent marquée par l'installation d'une céphalée d'intensité modérée ; puis, très rapidement, apparaît le premier frisson. A ce moment la température commence à s'élever. Les frissons se rapprochent et deviennent souvent très violents, s'accompagnant d'une sensation de malaise général. Des nausées passagères peuvent se manifester, il est rare que des vomissements se produisent. Les frissons durent en moyenne une heure.

Fièvre.

La température atteint son maximum en deux heures à deux heures et demie. L'acmé thermique est variable : 39°5 à 40° d'habitude, exceptionnellement 41°. La température se maintient en plateau pendant 3 à 4 heures en moyenne, cependant que des sueurs abondantes s'installent ; le malaise initial a disparu. La défervescence est plus lente en général que l'ascension thermique ; diverses modalités s'observent : tantôt, et c'est le cas le plus fréquent, la température revient à la normale dès le lendemain matin, l'accès thermique a duré au total 18 à 20 heures, tantôt la fièvre se prolonge avec quelques oscillations pendant toute la journée du lendemain et même davantage.

Lorsque l'injection de dmelcos est pratiquée chez un malade fébrile, après une exacerbation de la fièvre, on observe souvent le lendemain matin une chute de la température au-dessous de la normale ; puis la fièvre reparaît progressivement, quoique sans atteindre en général son degré initial. Une ou plusieurs injections sont nécessaires pour maintenir la température définitivement à la normale, dans les cas favorables. La courbe de l'observation XXVII constitue un bel exemple de cette évolution de la fièvre.

La durée de la période fébrile tend à diminuer au fur et à

mesure qu'on répète les injections. Par exemple, chez le malade de l'observation XII, après la première injection de dmelcos, la température atteint 40°2 ; le lendemain elle s'abaisse à 38°8 le matin et 37°9 le soir ; durée totale de la fièvre : 36 heures. A la deuxième injection, la température s'élève à 40°4, le lendemain elle est à 38° et le soir à 37°2 ; durée de la fièvre : 24 heures. On en arrive ainsi à la quatrième injection à observer un crochet thermique très aigu : la température s'élève à 40°1 et retombe à 37° le lendemain matin ; durée de la fièvre : 18 heures. Nous avons retrouvé ces constatations dans la majorité des cas : par conséquent l'action pyrétogène tend à décroître progressivement, même lorsqu'on augmente la dose injectée. Si on utilise le dmelcos à dose uniforme, comme dans l'observation XV, l'acmé thermique tend lui-même à décroître, atteignant 40° après la première injection de 1/4 de cc., il s'est progressivement abaissé à 38°5 à la quatrième injection, toujours de 1/4 de cc.

Une deuxième cure entreprise après un intervalle assez long, comme dans l'observation XVIII, est susceptible d'engendrer à nouveau de violentes réactions thermiques, sans entraîner d'ailleurs aucun accident anaphylactique.

La courbe du pouls est parallèle à celle de la température dans le plus grand nombre des cas.

Enfin il est une manifestation, qu'on observe parfois après l'accès fébrile : l'herpès. Chez un de nos malades (observation XXII), après une série de quatre piqûres sans incident, la cinquième injection de 2 cc. engendra une réaction très violente avec élévation de la température à 41°2. Le lendemain, le malade présentait une angine herpétique typique, qui s'est prolongée pendant une semaine avec une température aux environs de 38°, 38°5 : elle guérit sans incident.

Il faut insister d'autre part, à côté des phénomènes généraux précités, sur l'exacerbation des douleurs dans les articulations malades au cours de l'accès fébrile, plus exactement dans la période des frissons et la première partie de l'accès au moment de l'ascension thermique. Il s'agit d'une véritable réaction focale,

qui semble un élément d'heureux augure pour l'action thérapeutique. Pendant l'acmé thermique et surtout pendant la plus grande partie de la période de défervescence, cette recrudescence des douleurs articulaires disparaît et fait place à une sédation de la douleur et de la contracture, telle que le malade auparavant cloué dans son lit, mobilise souvent sans difficulté les articulations malades.

Tension artérielle.

Nous nous sommes attaché à l'étude de la tension artérielle et de la formule leucocytaire chez les malades traités par le dmelcos, pour essayer de savoir si leurs modifications pourraient témoigner en faveur de phénomènes de choc, dont certains auteurs contestent l'existence au cours de la pyrétothérapie par vaccins intraveineux. Nous avons surtout fait porter nos investigations sur la période de latence qui précède l'élévation thermique : c'est pendant cette phase silencieuse que nous pensions en effet pouvoir déceler des modifications intéressantes pour résoudre le problème indiqué, la crise hémoclasique précédant généralement l'apparition des phénomènes cliniques évidents.

Nous avons étudié chez 18 malades, les chiffres des tensions maxima et minima dans les heures qui suivent l'injection de vaccin. La mesure de la tension était faite avec l'appareil de Vaquez, dans des conditions identiques : malade couché, au repos et à jeun. Nous avons pu constater, chez tous ces malades, une baisse de la tension artérielle succédant à l'injection de dmelcos. Quelles en sont les modalités ?

1) Cette hypotension ne revêt point une *amplitude* très considérable : la dénivellation la plus importante que nous ayons constatée fut de 3 cm. 5 de mercure pour le chiffre de la pression maxima. Mais la réalité de cette modification tensionnelle est démontrée par sa constance absolue, dans tous les cas examinés.

2) Le chiffre de la tension maxima subit un *abaissement tou-*

jours nettement plus marqué que celui de la minima : la chute la plus accentuée atteignait, pour la tension minima, le chiffre de 2 cm. de mercure, alors que pour la maxima elle fut de 3 cm. 5, nous le rappelons. L'abaissement de la tension artérielle, d'après la moyenne des 18 cas étudiés, fut de 1,75 pour la maxima et de 1 pour la minima. Enfin l'hypotension minima n'est pas absolument constante : elle a manqué chez deux de nos malades.

3) *Les conditions d'apparition* de l'hypotension sont intéressantes à souligner. Son installation est en effet très rapide, dans la majorité des cas : la mesure de la tension artérielle, effectuée 15 à 20 minutes après l'injection, a permis de noter déjà une diminution très nette, la variation atteignant presque aussitôt par conséquent son amplitude maxima. Pour citer un cas particulièrement typique, signalons celui du malade P... Adolphe (obs. XXII) : cinq minutes avant l'injection, la tension est 18-10,5 ; on injecte un cc. de dmelcos : dix minutes après, la tension est 14,5-10. De même chez H... Lucien (obs. XII) : cinq minutes avant, tension artérielle = 10,5-7 ; injection de 2 cc. 5 de dmelcos : dix minutes après, tension artérielle = 8,5-5. Parfois cependant l'abaissement se fait avec moins de rapidité et débute seulement 30, 40 et même 50 minutes après l'injection.

4) *La durée* de l'hypotension est variable : les chiffres tensionnels s'abaissent brusquement, puis plus lentement et se maintiennent au niveau le plus bas pendant $3/4$ d'heure à une heure en moyenne. Ensuite, ils augmentent progressivement et atteignent leur taux initial en un temps à peu près égal. Au total la modification tensionnelle dans le sens de la diminution dure en moyenne deux heures. Maintes exceptions ont pu être relevées chez nos malades, et ceci ne saurait constituer qu'un chiffre approximatif. Les variations des deux tensions vont généralement de pair et les chiffres sont concordants. Nous reviendrons sur les relations qui existent entre ces variations tensionnelles et les symptômes cliniques. Disons dès maintenant que

TABEAU

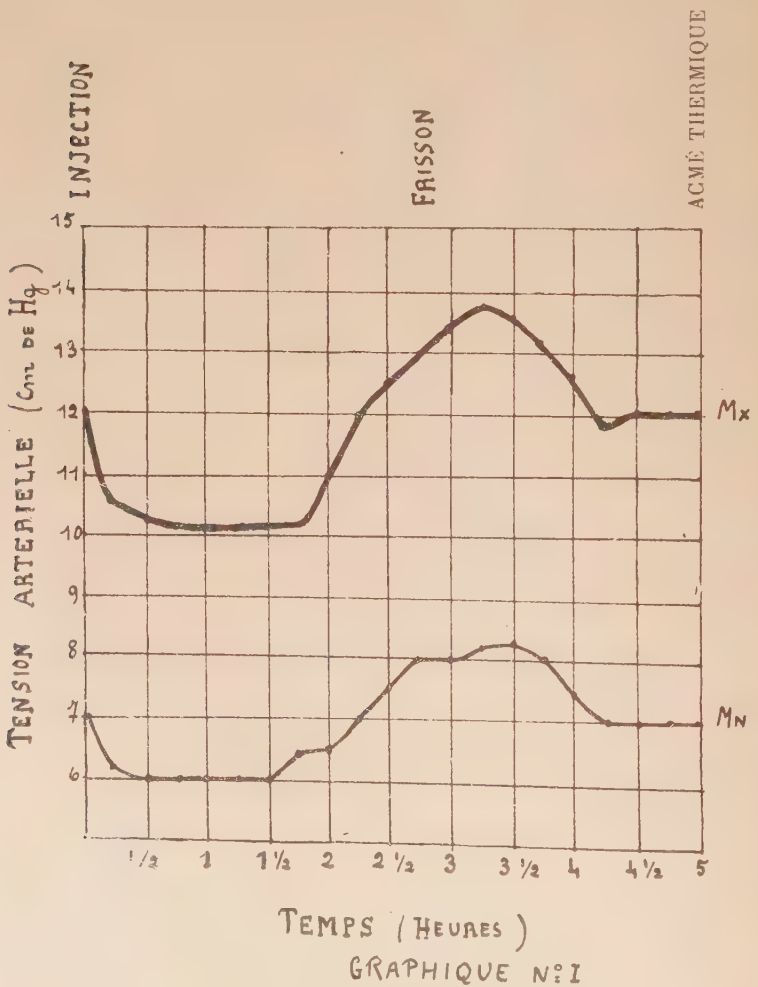
	Obs. V	Obs. VI	Obs. XI	Obs. XII	Obs. XII	Obs. XII	Obs. XII
5 Minutes avant	12 - 7	13,5 - 8	11,5 - 6	11,5 - 8	11 - 7,5	11 - 7	10,5 - 7
INJECTION	0 ^{cc} ,5	0 ^{cc} ,75	0 ^{cc} ,75	1 ^{cc}	1 ^{cc}	1 ^{cc} ,5	2 ^{cc} ,5
10 Minutes			11,5 - 5			10 - 5,5	8,5 - 5
20 Minutes			10 - 5		9,5 - 6,5	10 - 5	8,5 - 5
30 Minutes		12 - 7	10 - 4,5		9,5 - 6,5		
45 Minutes	11 - 7				9,5 - 6,5		8 - 5
1 Heure		12 - 7			9,5 - 6,5	10 - 5	8 - 5
1 h. 30			11 - 5	10 - 6	10 - 6,5 10 - 6,5	10,5 - 6	11,5 - 8,5
2 Heures	11 - 7				11 - 7,5 11,5 - 8	12 - 7 13 - 7,5	11,5 - 8,5
2 h. 30			12 - 6,5			13,5 - 8	
3 Heures	12,5 - 7,5				14 - 8,5		
3 h. 30					14 - 8,5		
4 Heures						10 - 5	

ES TENSIONNELLES

Obs. VIII	Obs. XVIII	Obs. XIX	Obs. XX	Obs. XX	Obs. XXII	Obs. XXIII	Obs. XXVI	Obs. XXVII
5 - 8	10 - 7	17 - 8	10 - 6	11 - 5,5	18 - 10,5	16 - 9	14,5 - 7,5	10 - 4
1 ^{cc}	1 ^{cc}	0 ^{cc} ,25	0 ^{cc} ,25	1 ^{cc}	1 ^{cc}	0 ^{cc} ,25	0 ^{cc} ,25	0 ^{cc} ,75
0 - 7	8 - 6,5	17 - 8	9 - 5	8,5 - 4,5	14,5 - 10	13,5 - 8,5	14 - 7	
0 - 7	8 - 6,5			8,5 - 4,5				
0 - 7	8 - 6	15 - 7,5					14 - 7	10 - 4
	8 - 6		8,5 - 4,5					
0 - 7	8,5 - 6,5			9,5 - 5			14 - 7	9,5 - 4
0 - 7	10 - 7				17,5 - 10,5		13 - 7	12,5 - 6,5
			8,5 - 4,5	8,5 - 4,5				
5 - 8					17,5 - 11			
5 - 7,5						14 - 8,5		
	10,5 - 7							

la durée de l'hypotension dépend essentiellement de la longueur de la période de latence ; l'apparition du frisson coïncide avec le retour de la tension à la normale.

5) Dès lors, on observe une *élévation progressive de la tension*, portant à la fois sur la maxima et la minima, et s'accroissant avec la répétition des frissons pour atteindre son maximum lorsqu'ils cessent, c'est-à-dire une heure à une heure et demie



environ après l'acmé thermique. Cette hypertension, qui coïncide avec le frisson, est également constante et de l'ordre de grandeur de la chute préalable. La moyenne des élévations tensionnelles ainsi notées, donne les chiffres suivants : 1,66 pour la tension maxima, 1,16 pour la tension minima.

Enfin la tension diminue à nouveau et revient à son chiffre initial ou au voisinage de celui-ci. Il arrive qu'on observe, précédant le retour à la normale, une légère hypotension, mais celle-ci est inconstante et, lorsqu'elle existe, il s'agit d'une variation d'amplitude très faible.

D'une manière tout à fait générale, on peut représenter sur un graphique la courbe des tensions artérielles maxima et minima dans les heures qui suivent une injection de dmelcos, en portant en abscisses les temps fragmentés en demi-heures, et en ordonnées les chiffres tensionnels en centimètres de mercure. Le graphique ci-contre a été composé en utilisant les chiffres moyens obtenus dans nos recherches chez 18 malades. Si l'on se souvient que la période de latence dure environ trois heures, on voit facilement que l'hypotension correspond à la plus grande partie de sa durée ; le retour à la tension initiale précède de une demi-heure à trois-quarts d'heure l'apparition du premier frisson. L'acmé tensionnel précède l'acmé thermique : il se place à la fin de la période des frissons, puis la tension s'abaisse pour revenir à la normale, au moment de l'acmé fébrile.

B. — RÉACTIONS HUMORALES.

Après quelques numérations, qui ne révélèrent point de modifications nettes du taux des globules rouges, nous avons négligé leur étude pour nous consacrer exclusivement à la recherche des variations leucocytaires, quantitatives et qualitatives ; nous avons aussi, chaque fois que cela nous fut possible, compté les globulins sur les lames destinées aux numérations des leucocytes. Il importe, pour cette dernière recherche, d'indiquer dès maintenant que le mode de numération adopté impose une certaine

réserve dans l'appréciation des résultats : aussi ne tiendrons-nous compte que des variations suffisamment étendues, de l'ordre de 20.000 à 30.000 plaquettes.

Il est une remarque que nous voudrions exposer avant d'entrer dans le détail des chiffres : nous n'avons point recherché le temps de coagulation, ni le temps de saignement chez nos malades. Il eût peut-être été difficile de leur faire accepter plusieurs prises de sang successives et assez rapprochées, alors que les numérations nécessitaient déjà des piqûres, certes anodines, mais que beaucoup de ces malades supportaient impatiemment au moment du malaise général, avec hyperesthésie cutanée qui accompagne la période du frisson. D'autre part, cette recherche ne nous a point paru susceptible de fournir des renseignements décisifs : dans les chocs expérimentaux, on le sait, c'est tantôt une augmentation, tantôt une diminution de la durée de la coagulation qu'on enregistre. Cependant, il nous a toujours paru, au cours des prélèvements sanguins à l'extrémité digitale pour numération, que le sang affluait de moins en moins facilement à mesure que le temps s'écoulait après l'injection vaccinale. D'un autre côté, la coagulation de la goutte sanguine semblait plus rapide. On ne peut certes assimiler ces constatations aux résultats donnés par la recherche du temps de coagulation, plutôt peut-être du temps de saignement. Il semblerait donc que, après l'injection de dmelcos, il se produise un phénomène de *vaso-constriction périphérique*, coïncidant avec une *augmentation de la coagulabilité du sang au contact des tissus*, ce qui correspondrait à une diminution du temps de saignement.

I. — Leucocytes.

Les recherches effectuées dans 21 cas nous ont révélé l'existence de variations leucocytaires, dont nous allons exposer les modalités.

1) *Variations quantitatives.* — On note après l'injection de dmelcos, une diminution constante du ^{taux} des leucocytes.

a) Quel est l'ordre de grandeur de cette variation ? La chute la plus considérable que nous avons observée est de 7.700 leucocytes : le taux initial atteignait 14.700 globules blancs ; 10 minutes après l'injection de 1 cc. de dmelcos, le nombre était de 13.200 ; 1 h. 30 après la piqûre : 12.000 ; et 2 h. 30 après : 7.000 (observation XXII).

Le taux moyen de la variation leucocytaire, pour les dix-neuf malades chez qui nous avons constaté une leucopénie, est de 2.850. Dans deux cas, nous n'avons point décelé de diminution des globules blancs : chez un de ces malades, la mesure ne put être faite que deux heures après l'injection, ce qui explique que l'abaissement préalable ait pu échapper à l'investigation. Dans un autre cas, la numération pratiquée 35 minutes seulement après la piqûre, révèle une augmentation, qui progresse ultérieurement : il semble donc bien qu'ici la chute initiale ait fait défaut ou tout au moins qu'elle ait été très courte.

L'apparition de la leucopénie est d'ordinaire très rapide, mais son développement se fait dans un temps très variable. Nous avons de ce fait été obligé de procéder par tâtonnements au début de nos recherches et de multiplier, autant que possible, les prises de sang, pour déceler la diminution du taux leucocytaire, susceptible de passer inaperçue ou tout au moins de paraître tout à fait inconstante, à qui se contente de recherches en nombre restreint. Cependant ces piqûres répétées n'allaient point sans indisposer quelques malades : aussi pour certains, avons-nous été contraint de restreindre leur nombre. Il en résulte que si l'on considère l'ensemble de nos résultats, comme nous l'avons fait pour établir le chiffre global d'abaissement, on obtient une moyenne certainement inférieure à la réalité. Il est en effet difficile de faire la prise de sang au moment même de la leucopénie maxima : nous allons voir que cet instant est extrêmement variable suivant les individus. Quant à prévoir par d'autres symptômes patents, son apparition, nous montrons plus loin que cela n'est guère possible.

Si, dans ces conditions, on considère seulement les malades chez qui il fut possible de pratiquer un nombre assez important

RATIONS LEUCOCYTAIRES

Obs. XVIII	Obs. XVIII	Obs. XIX	Obs. XX	Obs. XXII	Obs. XXIII	Obs. XXV	Obs. XXVI	Obs. XXVI	Obs. XXVII
11.200 62 - 38	10.300 60 - 40	7.500 59 - 41	4.700	14.700 65 - 35	9.000 79 - 21	12.000 65 - 35	6.000 65 - 35	7.000 70 - 30	7.600 77 - 23
1 ^{cc}	1 ^{cc}	0 ^{cc} ,25	0 ^{cc} ,5	1 ^{cc}	1 ^{cc}	0 ^{cc} ,5	0 ^{cc} ,25	1 ^{cc} ,5	0 ^{cc} ,75
11.200 66 - 34	7.200 62 - 38	6.200 51 - 49		13.200 56 - 44 13.000 52 - 48	8.200 73 - 27	9.600 31 - 69	5.600 67 - 33	6.200 69 - 31	
8.200 75 - 25			2.300				5.500 70 - 30		7.400 68 - 32
	6.800 66 - 34			12.000 48 - 52		6.800 72 - 28	6.200 78 - 22		7.000 73 - 27
10.000 82 - 18			8.800	7.000 63 - 35	10.600 78 - 22				
10.700 92 - 8	12.800 91 - 9								
								11.000 88 - 12	

de numérations pour suivre avec rigueur l'évolution des leucocytes, on arrive à une moyenne d'abaissement plus élevée puisqu'elle atteint 3.550. Ces considérations permettent donc de répondre à l'objection que l'on pourrait fonder sur l'ampleur relativement peu importante de cette variation et qui nierait sa valeur en faisant intervenir un concours de circonstances dues au hasard.

b) Mais à côté de ce premier argument, d'autres se placent, plus importants, pour affirmer la réalité d'une chute leucocytaire liée au dmelcos ; c'est d'abord sa *constance* : 19 fois sur 21 cas, et parmi les deux résultats négatifs, chez un malade, l'examen fut trop tardif pour nier l'existence d'une diminution leucocytaire préalable. C'est ensuite sa *précocité* et bien souvent sa *brutalité*. Citons quelques exemples typiques : chez le malade H... Lucien (obs. XII), le nombre des globules blancs est de 10.400 ; cinq minutes après la numération, on injecte 2 cc. 5 de dmelcos : dix minutes après l'injection, on compte 5.300 leucocytes. Le nombre des globules blancs a donc, en un quart d'heure, diminué de près de la moitié.

Chez le même malade, cinq minutes avant une nouvelle injection de 1 cc. 5, on trouve 11.600 leucocytes ; dix minutes après le taux des globules blancs est passé à 8.400. Chez R... Antoinette (obs. XVIII), cinq minutes avant l'injection, 10.300 leucocytes ; vingt minutes après : 7.200.

Cependant rien n'est plus variable que l'évolution de cette courbe descendante : parfois rapidement arrivée à son maximum d'intensité, la leucopénie dans d'autres cas s'accroît progressivement pendant plusieurs heures et n'atteint que tardivement son degré ultime. Par exemple chez R... Antoinette (obs. XVIII), c'est au bout d'une heure et demie que l'on constate le taux le plus bas. Chez H... Lucien (obs. XII), il faut attendre dans un cas quatre heures et demie, tandis que dans l'autre, au bout d'une heure, le taux commence à remonter.

En général la leucopénie, à début précoce, souvent brutal, atteint ensuite progressivement son intensité maxima une heure

trente à deux heures après l'injection de dmelcos, puis le taux s'élève et revient à son niveau initial en un temps à peu près égal.

c) On assiste alors à une ascension progressive du taux leucocytaire. Nous nous sommes moins longuement occupé de la *leucocytose*, qui est classique dans la pyrétothérapie et admise par tous, même par ceux qui contestent la leucopénie initiale. Cependant les cas étudiés à ce point de vue nous ont montré qu'elle est constante, quoique d'intensité relativement peu considérable ; l'augmentation maxima observée a été de 6.300 : de 5.000 avant l'injection, le nombre des globules blancs était monté à 11.300 (obs. XI). L'élévation du taux des leucocytes, d'après l'étude faite chez 12 malades, atteint en moyenne 2.320. Il s'agit encore là d'un chiffre sur lequel il importe de formuler des réserves : nous ne pouvons point affirmer avoir noté dans chaque cas le maximum de leucocytose obtenue. Cependant il y a lieu de considérer que la leucocytose réactionnelle est plus durable que la leucopénie initiale, dont le chiffre le plus bas peut de ce fait échapper plus facilement à l'investigation.

La leucocytose — dont le début se place environ trois heures et demie à quatre heures après l'injection de dmelcos, c'est-à-dire au milieu ou à la fin de la période des frissons — augmente progressivement pour atteindre son maximum à l'acmé thermique, persiste pendant la durée de la fièvre, puis diminue graduellement pour disparaître en général le lendemain matin ou le lendemain soir. Par conséquent, son évolution est à peu près parallèle à celle de la température, de même que l'évolution de la leucopénie correspond à peu près, quoique avec une courbe plus étendue, à celle de la tension artérielle.

Aussi la leucocytose peut-elle, comme la fièvre elle-même, présenter les modalités les plus variées et l'évolution indiquée plus haut ne doit avoir que la valeur d'un schéma. On peut d'autre part constater une discordance entre la fièvre et la leucocytose : c'est ainsi que chez H... Lucien (obs. XII), après une injection de 1 cc. 5 de dmelcos, on observe une leucopénie nette, qui persiste et s'accroît pour atteindre son maximum 4 h. 30

après l'injection, alors que le malade avait à ce moment une température de 40°5. Chez un autre malade, C... Pierre (obs. XXIII), une injection de 1/4 de cc. de dmelcos entraîne une réaction thermique à 40° ; le lendemain soir la température est à 39°2 : une numération à ce moment montre seulement 6.800 leucocytes : le taux initial avant l'injection était de 9.000. Chez G... Germain (obs. XI), avant toute injection, la formule sanguine comporte 5.000 globules blancs ; on injecte 3/4 de cc. de dmelcos : la réaction thermique est vive à 42°2 avec leucocytose à 11.300, trois heures et demie après l'injection ; le lendemain, la température est à 38°2 : 11.300 leucocytes ; le soir, elle tombe à 37°3 : 8.200 globules blancs ; enfin, le surlendemain matin elle demeure à 37°, alors que la leucocytose est à 9.100. Ces quelques exemples prouvent donc qu'on ne saurait établir un parallèle absolu entre fièvre et leucocytose, dans la dmelcothérapie.

2) *Variations qualitatives.* — Nous avons étudié les variations qui se produisent après l'injection de dmelcos, dans le rapport entre le taux des polynucléaires et celui des mononucléaires : on constate dans l'ensemble une diminution des polynucléaires, mais il est assez rare que la *mononucléose* soit assez accusée pour réaliser une inversion de la formule. Nous n'avons constaté une telle modification que dans deux cas :

1^{er} cas (obs. XXII)

Avant l'injection, leucocytes poly.	65	mono.	35
20 minutes après	poly. 52	mono.	48
1 h. 30 après	poly. 48	mono.	52.

2^e cas (obs. XXV)

Avant l'injection	poly. 65	mono.	35
20 minutes après	poly. 31	mono.	69

Parfois le taux des deux variétés de globules blancs s'égale : par exemple dans l'observation VII :

Avant l'injection	poly. 61	mono. 39
1 h. 1/2 après.....	poly. 50	mono. 50

Le plus souvent on observe une convergence des taux respectifs, sans que l'inversion soit constatée. Il se peut d'ailleurs fort bien qu'elle existe, mais que son caractère transitoire ne permette pas de la déceler facilement. Les chiffres moyens obtenus, en étudiant chez 13 malades les variations de la formule leucocytaire, sont les suivants : diminution totale moyenne des polynucléaires = — 12 ; augmentation totale moyenne = + 18. Il est évident que les variations des mononucléaires sont exprimées par les mêmes chiffres, interprétés en sens inverse.

En général, cette modification du pourcentage leucocytaire évolue parallèlement à la leucopénie : c'est à la phase de leucopénie maxima que l'on trouve l'inversion de la formule où la diminution la plus marquée du nombre des polynucléaires. Cependant ce parallélisme est loin d'être absolu : souvent on constate que le taux des polynucléaires remonte, à un moment où la leucopénie est encore marquée. Témoin le cas de W... Jules :

Avant l'injection : 12.000 leucocytes :	poly. 65	mono. 35
20 minutes après : 9.600 » »	poly. 31	mono. 69
1 h. 1/2 après : 6.800 » »	poly. 72	mono. 28

Cette précession de la polynucléose sur la leucocytose se poursuit d'ailleurs ultérieurement : le nombre des leucocytes n'a point encore dépassé le taux initial, que déjà celui des polynucléaires se révèle très élevé. Par exemple chez R... Antoinette (obs. XVIII), avant l'injection, on compte 11.200 leucocytes dont 62 poly. et 38 mono. ; au bout de la troisième heure le nombre des globules blancs est de 10.700 alors que déjà la polynucléose atteint 92 %. De même la polynucléose persiste souvent, alors que la leucocytose tend à décroître : chez la malade C... Marie-Louise (obs. XXVII), formule initiale : 7,600 leucocytes dont 77 % de polynucléaires ; 30 heures après l'injection de dmelcos, on compte 9.000 globules blancs dont 91 % de polynucléaires.

Pour résumer, on peut dire que d'habitude la leucopénie va de pair avec la mononucléose, puis fait place à une leucocytose avec polynucléose. Toutefois la polynucléose se révèle souvent alors que l'augmentation du nombre des globules blancs est encore discrète : elle précède la leucocytose et lui survit fréquemment.

Si maintenant on pénètre plus avant dans le détail de ces variations et si on recherche ce que deviennent les diverses variétés de polynucléaires et de mononucléaires après l'injection de dmelcos, on se heurte à une grande irrégularité dans la répartition des divers groupes de globules blancs. Dans ces perturbations, peu susceptibles d'être codifiées, on peut cependant reconnaître certains faits fréquemment observés : c'est aux dépens des polynucléaires neutrophiles que se réalise d'habitude la leucopénie initiale ; c'est d'autre part à leur profit que s'effectue surtout la polynucléose réactionnelle. Le nombre des éosinophiles nous a paru assez peu variable ; dans certains cas toutefois, on peut observer une éosinophilie tardive, d'ailleurs légère, comme chez la malade de l'observation V : avant l'injection et dans les heures qui suivent, la formule ne montre point d'éosinophiles ; le lendemain, 24 heures après l'injection, on compte 6 polynucléaires éosinophiles.

Parmi les mononucléaires, ce sont les lymphocytes qui d'ordinaire supportent la plus grosse part de l'augmentation comme de la diminution ultérieure. Souvent les moyens et grands mononucléaires voient leur pourcentage s'élever au moment de la leucopénie, mais cette augmentation est faible par rapport à celle des lymphocytes.

II. — Plaquettes sanguines.

La numération des globulins nous a montré, dans la presque totalité des cas, une chute de leur taux après injection de dmelcos : à remarquer d'ailleurs, nous l'avons indiqué, que nous tenons compte seulement des diminutions franchement caracté-

[illegible]

risées. Là encore, on retrouve la constance et la soudaineté que nous avons signalées dans la leucopénie. Nous choisissons parmi les nombreux cas étudiés, deux exemples particulièrement démonstratifs : observation XII (cinquième injection), avant l'injection : 390.000 plaquettes ; 10 minutes après, le taux des globulins tombe à 53.000, et une heure après il s'élève à 126.000.

Observation XVIII — avant l'injection : 332.000 ; 20 minutes après : 82.200 plaquettes.

Le plus souvent les variations des globulins présentent une évolution parallèle à celle des variations leucocytaires : leur chute est brutale, elle s'accroît ensuite progressivement et atteint son maximum à peu près en même temps que la leucopénie ; puis le taux augmente : deux faits séparent alors l'évolution des globulins de celle des globules blancs. D'une part l'augmentation des plaquettes peut se faire irrégulièrement, d'autre part elle aboutit rarement à un taux très supérieur au nombre initial : c'est toujours une plaquettose modérée que l'on observe.

La diminution du nombre des plaquettes fut en moyenne, d'après les 18 cas étudiés, de 166.550 ; quant à l'augmentation ultérieure, elle atteignit en moyenne 93.000, mais elle fut notée chez trois malades seulement.

CONCLUSIONS

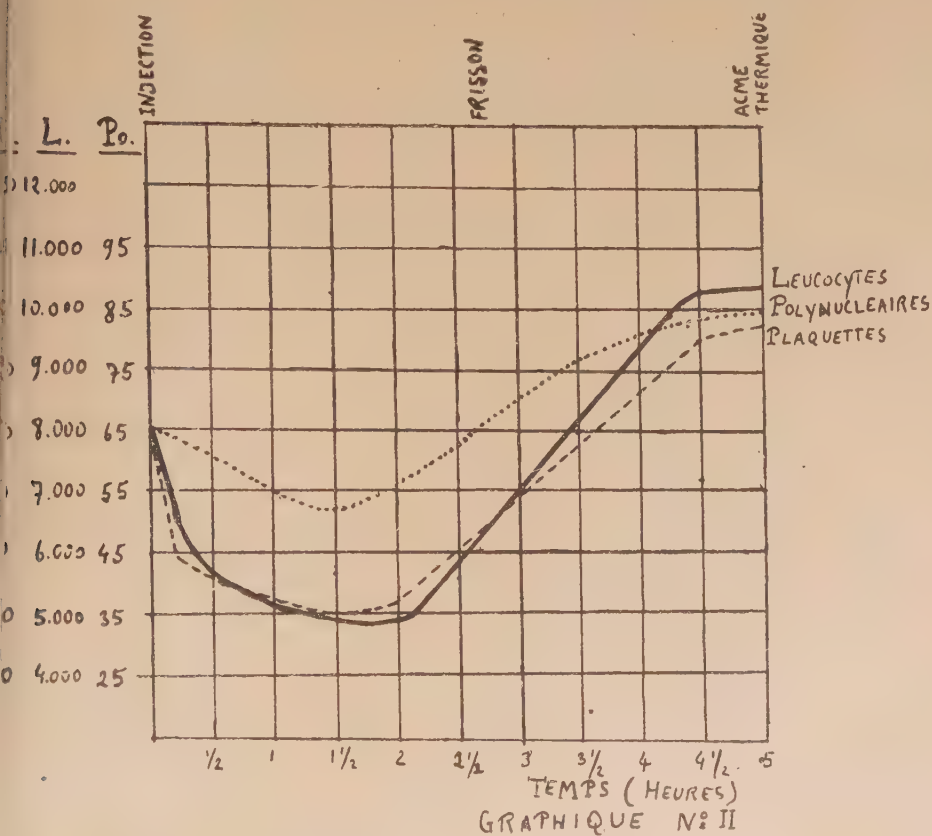
En somme, on observe, dans les phénomènes réactionnels engendrés par le dmelcos, deux phases successives :

Une **première phase**, apparemment silencieuse, dont les modifications se révèlent seulement par la mesure de la tension artérielle et l'étude de la formule sanguine. On y décèle :

- a) Une *hypotension artérielle*, portant à la fois sur la maxima

et la minima dont les chiffres sont à peu près concordants quoique la chute soit un peu plus marquée pour la maxima ;

b) Une *leucopénie*, dont l'évolution est sensiblement parallèle à celle de l'hypotension, et qui s'accompagne de neutropénie, avec tendance à l'inversion de la formule leucocytaire ;



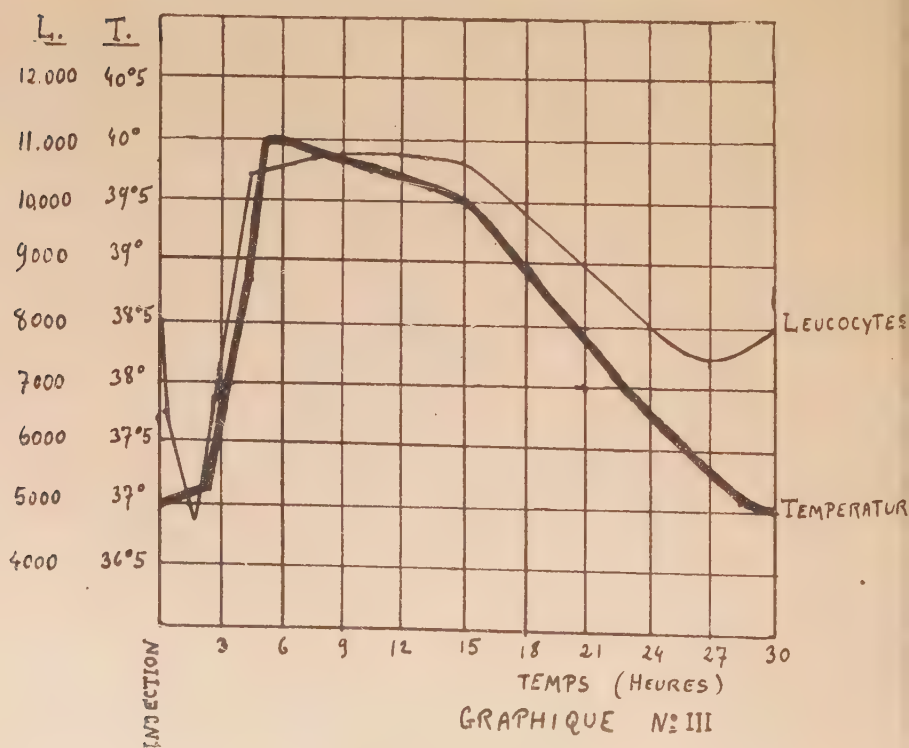
c) Une *diminution des plaquettes sanguines*.

La relative intensité, la rapidité, souvent même la brutalité et la constance de ces modifications permettent de les considérer comme les témoins d'un choc colloïdoclasiqne.

Une **deuxième phase**, se traduisant par des réactions cliniques très vives et par une série de modifications humorales, inverses des précédentes :

a) *Hypertension artérielle* maxima et minima, dont l'évolution correspond sensiblement à celle du frisson ;

b) *Leucocytose* avec polynucléose, dont la courbe se superpose à peu près exactement à celle de la température — l'augmentation du taux des polynucléaires est à la fois plus précoce et plus persistante que la leucocytose ;



c) Enfin *plaquettose*, d'intensité généralement modérée — les fluctuations des globulins, quoique plus irrégulières, sont à peu près superposables dans le temps à celles des leucocytes.

Les graphiques ci-dessus (graphiques N^{os} II et III), établis à l'aide des chiffres exprimant les moyennes des variations constatées chez nos malades, permettent de repérer plus exactement l'évolution de ces diverses modifications.

CHAPITRE V

INCIDENTS ET ACCIDENTS — CONTRE-INDICATIONS.

Les réactions, souvent très vives, observées après injection de dmelcos, ne présentent en règle générale aucune gravité. Il est bon d'avertir le malade de leur existence pour éviter toute surprise et toute crainte : on peut ajouter qu'elles n'entraînent que des phénomènes, parfois pénibles certes, mais jamais dangereux. Nous avons déjà signalé la céphalée, le malaise général, les nausées qui ne sont point rares, les vomissements qui sont exceptionnels, enfin l'exacerbation des douleurs dans les articulations atteintes. Ultérieurement, le malade éprouve souvent une sensation de bien-être, surtout lorsqu'une sédation des phénomènes articulaires se manifeste, ce qui est le cas habituel.

On connaît la possibilité de l'herpès, dont nous avons observé un exemple caractéristique, avec localisation pharyngée et fièvre persistante. Il s'agit là, semble-t-il, de phénomènes de biotropisme : il est à remarquer d'ailleurs que l'herpès constitue la maladie biotrope par excellence, que l'on voit apparaître par exemple au cours des grandes maladies fébriles ou sous l'influence des affections locales. En tous cas, il s'agit d'une infection tout à fait bénigne, et, si la fièvre joue un rôle prépondérant dans l'action thérapeutique du dmelcos, l'herpès peut représenter un phénomène d'heureux augure. On constate en effet,

lorsqu'il apparaît, que la fièvre se prolonge, soit que l'herpès relève précisément de la réaction fébrile intense, soit que ce dernier soit responsable de la persistance de la fièvre.

Par contre, on n'observe point avec le dmelcos les accidents que produisent certaines médications de choc : en particulier le collapsus. En effet, le retentissement cardio-vasculaire de la dmelcothérapie est en général modéré : l'étude de la tension artérielle l'a confirmé. Dans les 150 injections de vaccin antichancrelleux pratiquées sous notre contrôle, nous n'avons jamais observé d'accidents. Nous devons cependant signaler, chez la malade de l'observation V, un incident dont l'origine demeure d'ailleurs difficile à établir : trois jours après la deuxième injection de dmelcos (1/2 cc.), au cours d'une polyarthrite gonococcique, apparut une tachycardie avec assourdissement des bruits du cœur, douleur thoracique et légère dyspnée intermittente. Une cure de coramine pendant quatre jours, fit rapidement disparaître ces phénomènes. Il faut indiquer, comme le mentionne en détail l'observation, qu'il s'agissait d'une malade syphilitique, ayant présenté récemment une néphrite. D'autre part la relation de cause à effet n'est point absolument certaine, puisque ces troubles cardiaques ont débuté trois jours après l'injection de dmelcos ; en tout cas, ils ont rapidement rétrocedé.

Dans sa thèse, Mlle DAVOUS indique qu'à la suite de poussées thermiques répétées, on peut observer une légère défaillance du système circulatoire, se traduisant essentiellement par une tachycardie avec hypotension : les faits que nous rapportons entraient donc dans ce groupe.

Contre-indications. — Il est certain cependant que ces médications de choc ne peuvent s'appliquer à tous les cas, quoique le dmelcos représente, parmi celles-ci, à la fois une des plus anodines et des plus constantes dans les réactions obtenues.

Parmi les contre-indications habituellement observées dans la thérapeutique de choc, il en est deux plus spécialement envisagées dans l'emploi des vaccins : c'est d'une part l'insuffisance rénale, d'autre part la bacillose pulmonaire. La large extension

de la vaccination antityphoïdique a permis de mettre en valeur l'importance de ces contre-indications, qui s'appliqueraient à toute vaccination ou bactériothérapie. Nombreux sont les auteurs qui insistent sur ces notions : certains, comme SÉZARY, voient dans l'existence d'une albuminurie ou d'un foyer bacillaire torpide, une contre-indication absolue ; cet auteur rapporte qu'on a vu, après injection de dmelcos, apparaître dans ces cas une hématurie grave ou une broncho-pneumonie tuberculeuse.

a) La contre-indication représentée par la *tuberculose pulmonaire* nous semble parfaitement justifiée et a commandé pour nous l'abstention dès que les examens clinique ou radiologique permettaient une suspicion à cet égard : la dmelcothérapie pourrait en effet chez ces sujets, entraîner une poussée évolutive.

b) Mais lorsqu'on dit qu'une *albuminurie* représente une contre-indication absolue à ce mode de traitement, il y a lieu, croyons-nous, de faire quelques réserves. Il est très fréquent en effet de déceler dans les urines, au cours des arthrites aiguës ou subaiguës, de l'albumine à l'état de traces ou en quantité très faible. Dans ces conditions, nous n'avons point hésité à mettre en œuvre la thérapeutique par le dmelcos et jamais nous n'avons observé d'accident. Au contraire, si la quantité d'albumine est importante et constatée à nouveau après huit jours d'intervalle, ou bien si l'albuminurie s'accompagne de la présence d'hématies et à plus forte raison de cylindres, il ne faut point utiliser le vaccin. Ces réserves faites, on peut donc admettre que la *néphrite* représente la deuxième contre-indication de la dmelcothérapie.

c) On pourrait répéter ce que nous venons de dire, à propos de l'*insuffisance hépatique*. Cette légère atteinte du parenchyme hépatique, si souvent constatée en même temps que l'atteinte rénale à la période d'état des infections, ne saurait représenter un motif d'abstention. Seule une déficience nette du foie, surtout chez les sujets âgés, représente une contre-indication.

d) Les mêmes considérations s'appliquent à l'*insuffisance cardiaque*. Il est bien certain que l'existence d'une lésion cardiaque doit rendre prudent dans la mise en œuvre de la dmelcothérapie, mais elle ne comporte nullement une interdiction absolue de ce traitement : nous avons vu la guérison remarquable d'un rhumatisme articulaire aigu avec complication cardiaque dans l'observation XXVII. Par contre, des signes nets de défaillance cardiaque doivent faire rejeter cette thérapeutique : ni la tachycardie, ni l'hypotension modérée ne nous paraissent à elles seules suffisantes pour contre-indiquer le dmelcos. A plus forte raison des signes d'endocardite chronique, si fréquents dans la maladie rhumatismale, ne peuvent faire renoncer au bénéfice de cette médication.

e) Certains auteurs considèrent enfin que l'*hyperthermie* à 39° ou 40° interdit l'usage du dmelcos. Nous avons eu l'occasion, chez la malade ci-dessus mentionnée, d'injecter le vaccin antichancrelleux au cours d'une pyrexie avec 39° le matin et 40° le soir : aucun incident n'a été enregistré. Cependant nous avons pris la précaution de n'utiliser qu'une faible dose de dmelcos (1/4 de cc.) et de l'injecter le matin, alors que la température ne dépassait point 39°. Il est évident qu'on ne peut s'autoriser d'un seul cas pour conclure à l'innocuité de la médication dans tous. Il faut, pour chaque malade, étudier l'état des divers parenchymes avant d'utiliser cette méthode. On ne saurait donc considérer une température élevée comme une contre-indication absolue. Elle impose seulement un certain nombre de précautions, en particulier dans le choix de la dose initiale et du moment de l'injection.

f) Les mêmes précautions sont de rigueur lorsqu'on soupçonne chez le malade, une *susceptibilité spéciale* à l'égard des médications de choc, et plus particulièrement vis-à-vis du vaccin antichancrelleux. Chez les sujets qui ont été atteints de chancre mou, une prudence toute particulière s'impose : le cas relaté par RICHET, FACQUET et Mlle DAVOUS, et que nous avons résumé

ci-dessus, montre bien la violence des réactions observées chez ces malades. Plus généralement, les individus atteints d'une des affections qui entrent dans l'ancien groupe des « diathèses », et dans la toute récente classe des « intolérances », en un mot ceux dont l'organisme est sensibilisé, doivent être l'objet d'une attention spéciale, si on les soumet à ce traitement : c'est le cas des gouteux, des migraineux, des asthmatiques... Certains auteurs même ont préconisé, pour connaître la réactivité du malade, l'emploi d'une intradermo-réaction préalable avec le vaccin. Il suffit, croyons-nous, de commencer le traitement par une dose minime, 1/4 de cc. par exemple, pour éviter tout incident.

En somme, on peut résumer ces notions en distinguant :

1) des *contre-indications absolues* :

- tuberculose pulmonaire,
- insuffisances rénale, hépatique et cardiaque nettes.

2) des *motifs de prudence* :

- hyperthermie marquée,
- susceptibilité particulière au choc.

Il est bon de noter qu'il s'agit là de contre-indications qui s'appliquent à toute thérapeutique de choc utilisant des réactions générales vives, et de signaler que par contre le dmelcos présente, parmi toutes ces médications, un certain nombre d'avantages dont les principaux sont : l'innocuité — l'absence de réactions locales, souvent très douloureuses — l'application facile — enfin la constance des réactions déterminées, dont on peut en grande partie régler l'intensité en modifiant les doses.

CHAPITRE VI

RÉSULTATS ET INDICATIONS

Si l'on considère dans l'ensemble les vingt-huit malades que nous avons traités par le dmelcos, on peut résumer schématiquement les résultats obtenus de la manière suivante :

Guérisons	10
Grandes améliorations	5
Améliorations nettes	7
Améliorations légères	3
Echecs	3

Ce qui représenterait au total 36,7 % de guérisons et 53,5 % d'améliorations plus ou moins accusées.

Mais il est bien certain qu'un tableau tel que le précédent ne présente pas grande valeur : il faut en effet tenir compte au maximum, dans l'appréciation des effets thérapeutiques, du syndrome articulaire traité. Telle guérison obtenue dans des formes atténuées d'arthrites aiguës par exemple, aura beaucoup moins de poids pour apprécier l'activité thérapeutique qu'une amélioration, même imparfaite, réalisée dans certaines variétés d'arthrites chroniques. Il importe par conséquent d'entrer dans le détail des cas étudiés : aussi nous sommes-nous efforcé d'apporter la plus grande précision à la description des affections

traitées. Nous avons en particulier, à côté des signes cliniques, réuni le maximum de résultats de laboratoire, et surtout nous avons recherché, chaque fois que ce fut possible, la vitesse de sédimentation globulaire, qui peut fournir d'utiles précisions diagnostiques et pronostiques.

Si donc on essaye de classer les malades d'après la variété de leur syndrome articulaire, on arrive à un groupement, contestable certes, comme toute classification articulaire, mais utile pour l'objet qui nous occupe. Une opposition nette est à établir d'abord, nous le justifierons plus loin, entre rhumatisme articulaire aigu et arthrites. Dans les arthrites, le facteur qui semble de beaucoup prépondérant, c'est la précocité du traitement, autrement dit l'ancienneté de l'arthrite. La nature et les caractères anatomo-cliniques du syndrome articulaire, quoique intervenant dans l'efficacité du choc, sont secondaires en regard de l'ancienneté des accidents, qui conditionne d'ailleurs en grande partie l'allure clinique et les lésions ostéo-articulaires. Aussi, parmi les arthrites, avons-nous établi une distinction primordiale fondée sur l'évolution, en nous réservant certes d'étudier dans ces divers groupes le rôle des autres facteurs. On trouve tous les intermédiaires entre les trois grandes variétés que nous distinguons et, à la limite, il est bien évident que l'on ne saurait trancher les cas douteux qu'avec difficulté. Cependant, pour rendre plus clair cet exposé, nous avons schématiquement classé les observations en admettant les délais suivants :

— Arthrites aiguës : jusqu'à un mois.

— Arthrites subaiguës : de un à quatre mois.

Arthrites chroniques : au delà de quatre mois.

Cette classification nous a guidé dans l'exposé de nos observations personnelles et des observations recueillies dans la littérature. C'est elle que nous reprendrons pour étudier les résultats obtenus par nous-même et par les auteurs qui ont utilisé le dmelcos dans les syndromes articulaires. Nous avons établi, en suivant le même plan, un tableau synoptique, condensant les effets du dmelcos dans 43 cas d'arthrites ou de rhumatismes,

tirés de nos propres observations et de celles que nous avons collectées (voir page 197) : ce tableau facilitera, croyons-nous, l'appréciation de l'activité thérapeutique du vaccin antichancrelleux, en fonction de l'évolution, de la nature et de la forme anatomo-clinique du syndrome articulaire traité. De cette étude, se déduiront logiquement les indications de la dmelcothérapie articulaire, que nous exposerons d'après le même classement.

Nous voudrions au préalable décrire rapidement des modifications, extrêmement fréquentes après l'injection de dmelcos, et qui semblent en grande partie indépendantes de la variété du syndrome articulaire en cause. Nous les avons très succinctement signalées au chapitre étudiant les réactions, et en effet on peut à peine les classer dans l'étude des résultats thérapeutiques : il s'agit d'améliorations fréquemment très nettes, qui surviennent avec grande rapidité, mais disparaissent souvent aussi promptement. Cependant l'étude de ces régressions parfois très marquées des symptômes morbides, présente un intérêt certain : elles interviennent en effet dans le mécanisme de la guérison, car elles ne diffèrent que par leur caractère transitoire des réactions plus efficaces, susceptibles de se prolonger et d'entraîner la guérison définitive.

C'est le plus souvent au moment de l'acmé thermique ou à la défervescence, après une fréquente exacerbation pré-critique, que débudent ces phénomènes : ils se traduisent essentiellement par une sédation des douleurs articulaires, en même temps que la raideur et la contracture se relâchent. Puis on observe une diminution très nette des phénomènes fluxionnaires : gonflement, rougeur et chaleur. Si l'injection de dmelcos a été faite le matin, c'est le soir après 18 heures, et dans la nuit que cette sédation est le plus marquée.

Dans les cas favorables ces phénomènes persistent et s'accroissent avec la répétition des injections. Cette amélioration peut être irrégulière, entrecoupée de rechutes. Il est d'ailleurs remarquable de constater, dans l'élaboration de la guérison, que certaines injections entraînent des régressions considérables,

alors que d'autres demeurent à peu près inactives, quoique les réactions apparentes soient comparables : il y a là un fait à noter, sur lequel nous reviendrons, et qui indique que ni le degré, ni la durée de l'élévation thermique ne suffisent à rendre compte des améliorations obtenues.

Dans d'autres cas, l'amélioration immédiate, brutale, pourrait-on dire, portant sur la douleur et la raideur, régresse dans l'intervalle des injections et le résultat définitif est nul ou comporte seulement une légère amélioration. La durée de cette sédation des symptômes articulaires est très variable : une nuit en général, parfois deux ou trois jours.

Enfin dans un troisième groupe de faits, les plus rares, les injections ne provoquent aucune sédation après l'exacerbation articulaire qui peut exister seule ou manquer.

En somme, pendant l'accès fébrile, se produit une *action analgésique et antispasmodique* remarquable, à laquelle s'ajoute parfois une *résolution de l'inflammation articulaire*. Ces phénomènes se produisent, surtout intenses, dans les cas favorables ; cependant ils peuvent se manifester dans les cas rebelles, où la réapparition des symptômes morbides s'effectue après chaque injection. Contrairement à ces phénomènes immédiats, l'amélioration persistante ou la guérison dépendent essentiellement, nous l'avons dit, du syndrome articulaire traité.

1) ARTHRITES AIGÜES ET SUBAIGÜES.

C'est incontestablement dans les *arthrites aiguës*, que l'on obtient le maximum de succès. Trois cas d'arthrites aiguës soumises au dmelcos nous ont donné trois guérisons. Toutes trois étaient de nature gonococcique. Dans un cas il s'agissait d'une polyarthrite datant de 22 jours qui avait résisté au vaccin anti-gonococcique sous-cutané et aux dérivés de l'acridine : elle fut guérie après trois injections de dmelcos. L'autre malade était porteur d'une arthrite du poignet à forme pseudo-phlegmoneuse datant de 15 jours : il s'agissait d'une forme sévère avec atteinte osseuse démontrée par la radiologie. Une grande amélioration

pour les arthrites carpiennes, la guérison pour l'arthrite du poignet surviennent après 9 injections de dmelcos. Enfin le troisième présentait une arthrite du poignet pseudo-phlegmoneuse qui, après échec de la gonacrine, guérit par 5 injections de dmelcos en un mois.

Nous avons vu d'autre part que les observations rapportées par les auteurs concernent pour la plupart des arthrites infectieuses aiguës : au total 8 observations, dont trois arthrites gonococciques ; on y trouve : trois formes pseudo-phlegmoneuses, dont une gonococcique — deux polyarthrites — deux hydarthroses, dont une gonococcique — une monoarthrite blennorragique. Dans tous ces cas le dmelcos a réalisé la guérison ; dans une forme pseudo-phlegmoneuse gonococcique, il fallut pour la rendre complète, dix séances de diathermie. La guérison sans séquelle a nécessité un temps très variable suivant les malades : de 24 heures à 10 jours pour les polyarthrites, les monoarthrites à épanchement ou les hydarthroses, et en moyenne trois à quatre semaines pour les formes pseudo-phlegmoneuses.

On voit donc que, quelle que soit leur nature, les arthrites aiguës évoluent très favorablement sous l'action du dmelcos : l'efficacité de ce vaccin se révèle certaine, même dans les formes graves, comme les arthrites blennorragiques pseudo-phlegmoneuses. Dans tous les cas, il y a intérêt à compléter la cure par le massage et la mobilisation ; dans les formes graves, il peut être indiqué d'avoir recours au traitement diathermique ou radiothérapique.

Six *arthrites subaiguës* ont été traitées par nous : nous avons enregistré deux guérisons, deux grandes améliorations, une amélioration nette et une légère. Il s'agissait d'arthrites, vraisemblablement infectieuses, mais d'origine indéterminée dans quatre cas — d'arthrite staphylococcique dans un cas — enfin d'arthrite gonococcique chez le dernier malade. Les caractères cliniques permettaient de distinguer : quatre mono ou oligoarthrites, une polyarthrite et un cas d'arthralgie rebelle ; les accidents articulaires duraient depuis deux à trois mois. Dans la plupart des cas, on notait, avant l'emploi du dmelcos, l'échec d'autres

thérapeutiques : soufre intraveineux (obs. IX et XXIV), salicylate de soude et soufre intraveineux (obs. VIII), vaccin antigonococcique (obs. V), diathermie (obs. VI). La guérison fut réalisée sans séquelle après six injections de dmelcos en général et en un temps moyen de quinze jours. Chez une malade, nous avons fait pratiquer un examen radiologique avant et après le traitement, à vingt jours d'intervalle : l'aspect des clichés était le même, malgré la guérison clinique ; ce qui indique que, si l'aspect radiologique et la lésion anatomique qu'il traduit sont importants dans l'appréciation de l'évolution, il ne faut point toutefois exiger la disparition de ces modifications pour parler de guérison. Effectivement la malade, revue trois mois et demi plus tard, n'avait présenté aucun accident articulaire depuis le traitement.

Dans trois cas, sans réaliser la guérison complète, le dmelcos permit d'obtenir de nettes améliorations : on vit disparaître la douleur, en même temps que les phénomènes fluxionnaires s'atténuèrent ; mais, ce degré d'amélioration obtenu, les malades sortirent sans qu'on puisse le dépasser.

Dans un cas enfin, l'amélioration fut légère : la malade, qui ne dormait pas depuis un mois en raison des vives douleurs articulaires, put reposer les nuits qui suivirent l'injection de dmelcos. L'amélioration définitive consista surtout en une sédation partielle des douleurs et après échec de la Crisalbine, l'impotence persistant en grande partie ainsi que les modifications articulaires, on dut plâtrer la malade.

Les observations recueillies dans la littérature et résumées précédemment ont trait à six arthrites subaiguës, dont quatre d'origine gonococcique, qui toutes ont été guéries en un temps variant de 12 jours à six semaines, en moyenne 15 jours. Ce résultat fut réalisé par le vaccin seul dans la plupart des cas ; chez un malade seulement, il fallut lui associer la diathermie. Quant aux formes d'arthrites ainsi guéries, elles étaient représentées soit par des polyarthrites, soit par des monoarthrites dont une forme pseudo-phlegmoneuse ; le début remontait suivant les cas à un ou deux mois. La guérison a été obtenue sans séquelle.

Indications. — Le dmelcos donne donc de très bons résultats dans les arthrites aiguës et subaiguës. Il peut entraîner la guérison très rapide des accidents articulaires, parfois même s'il est injecté tout au début, faire avorter la fluxion de l'article. Dans les cas rebelles, telles les formes pseudo-phlegmoneuses gonococciques, la guérison est plus longue à obtenir : il est souvent nécessaire d'adjoindre le massage, la mobilisation et la diathermie ou la radiothérapie au vaccin antichancrelleux ; mais celui-ci a le grand avantage de faire disparaître les phénomènes fluxionnaires en même temps qu'il agit sur les symptômes généraux : ceci permet la mise en œuvre plus précoce des moyens physiothérapiques, sans craindre de nouvelles poussées articulaires.

Dans les arthrites infectieuses d'origine indéterminée, le dmelcos représente une excellente thérapeutique : sur 12 cas, 9 guérisons rapides, 1 grande amélioration, 1 amélioration nette et 1 amélioration légère. On ne saurait avoir d'hésitation à y recourir, puisque le germe demeure inconnu.

Dans les arthrites gonococciques, il donne aussi des succès remarquables : sur 11 cas, 10 guérisons et 1 grande amélioration. Mais il ne saurait dispenser de l'utilisation des procédés physiothérapiques, indiqués dans les formes pseudo-phlegmoneuses ou subaiguës, et de l'emploi des vaccins spécifiques pour compléter ses effets. Il est, semble-t-il, de bonne pratique d'instituer comme traitement d'attaque la médication de choc par le dmelcos, et de recourir aux autres moyens ultérieurement. A noter enfin que le dmelcos, pas plus que les autres agents de choc même spécifiques, ne possèdent d'efficacité, dans la blennorragie, sur l'urétrite ni sur la majorité des autres complications.

2) SYNDROMES ARTICULAIRES CHRONIQUES.

Résultats.

COSTE a signalé en 1933, sans rapporter d'ailleurs l'observation complète, un cas de polyarthrite chronique déformante associée à un psoriasis, dans laquelle il a obtenu une remarquable amélioration des phénomènes articulaires par les injections de dmelcos.

Depuis 1934, nous avons, sur les conseils de M. le professeur RIMBAUD, étudié l'action du vaccin antichancrelleux dans les syndromes articulaires chroniques chez 16 malades.

La difficulté de la classification de ces syndromes est bien connue ; cependant pour l'appréciation des résultats thérapeutiques, il est indispensable de grouper les malades en plusieurs classes, ce que nous avons fait dans l'exposé des observations. La classification que nous avons adoptée distingue quatre groupes de faits :

- a) Monoarthrites et polyarthrites infectieuses, simples ou plastiques ;
- b) Polyarthrites déformantes progressives, type Charcot ;
- c) Polyarthrites goutteuses ;
- d) Arthroses.

a) Un premier groupe de malades au nombre de quatre étaient atteints d'*arthrites chroniques d'origine infectieuse*. L'un d'eux, dont la polyarthrite, d'origine gonococcique, remontait à sept mois, fut guéri en cinq semaines sans séquelle. Dans un autre cas, il s'agissait d'une polyarthrite gonococcique chronique évoluant vers la spondylose rhizomélisque : le dmelcos a réalisé, à la fin de la série d'injections, une amélioration transitoire remarquable. Mais la douleur, la raideur et l'impotence ont repris progressivement une grande partie de leur intensité : il persistait cependant une amélioration, que la physiothérapie et les injections d'ixium accrurent graduellement au point de réaliser, trois mois après, une transformation complète de l'état du malade, considérablement amélioré. Faut-il voir à la base de ce succès, le traitement de choc qui a déclenché l'amélioration et a permis aux autres médications, jusque là inefficaces, de poursuivre et d'accroître la régression des phénomènes articulaires ? c'est probable ; cependant nous avons rangé ce cas dans le groupe des améliorations légères, pour ne point préjuger du mécanisme de l'action thérapeutique. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur cet effet de mordantage qui confère

à une médication jusque là inefficace, une valeur remarquable à la suite d'un traitement de choc.

Le troisième malade, atteint d'abcès du poumon, présentait une polyarthrite datant de six mois : l'origine relevait vraisemblablement de l'infection pulmonaire ; l'amélioration fut rapide et, quoiqu'incomplète, permit au malade de sortir de l'hôpital : revu six mois plus tard, il n'avait plus souffert depuis lors des articulations. Enfin un dernier cas concerne une arthrite ankylosante et destructive du genou, datant de cinq ans, dans laquelle le dmelcos n'a réalisé qu'une légère amélioration, en assurant la sédation des douleurs.

b) Il s'agissait dans sept cas de *polyarthrites chroniques déformantes du type décrit par Charcot* : la lecture de nos observations montre que chez trois malades, le dmelcos a échoué. Chez une autre, une série de six injections entraîne très rapidement une amélioration considérable : disparition des douleurs, souplesse du jeu articulaire, ... mais deux mois après la fin du traitement, la douleur et l'impotence réapparaissent, cependant moins accusées qu'auparavant ; une nouvelle série de dmelcos ne réalise aucune modification des symptômes morbides. En définitive, il persiste une amélioration légère, portant essentiellement sur la douleur, mais de qualité bien inférieure à celle que l'on avait observée auparavant, d'une manière transitoire.

Enfin, chez les trois derniers malades, on observe après le traitement une amélioration nette mais incomplète, portant surtout sur la douleur et l'impotence : les moyens physiothérapiques accentuent progressivement, mais lentement, ces résultats.

Il faut noter dans les polyarthrites déformantes, que la médication ne possède aucune efficacité sur les déformations constituées depuis longtemps ; elle agit seulement sur les poussées fluxionnaires. En ce sens, elle rend possible la physiothérapie, sans crainte de voir se réveiller les accidents articulaires. Il est à signaler que les échecs portent sur de très anciennes arthrites, datant de six ans dans un cas et de douze ans chez les autres malades. L'étiologie et la nature des polyarthrites traitées de-

meurent le plus souvent mystérieuses ; dans un cas cependant, on a pu établir la nature gonococcique : c'est une des malades améliorées par le vaccin antichancrelleux.

c) Une troisième classe comprend deux cas de *polyarthrites goutteuses* : on connaît les discussions toujours vives soulevées par la question des rapports entre goutte et polyarthrites, et la répugnance de nombreux auteurs à user d'une telle appellation. Il semble bien cependant que celle-ci réponde à une association de faits indéniables. Ces malades, dont les crises douloureuses initiales étaient localisées au gros orteil, avaient vu s'étendre progressivement le domaine des douleurs, en même temps que les articulations se déformaient. Dès lors les crises douloureuses polyarticulaires, avec tuméfaction, alternaient avec la crise typique de goutte. Dans les deux cas, le dmelcos réalisa une grande amélioration : les douleurs et l'impotence, devenue chroniques, furent grandement atténuées.

d) Un quatrième groupe comprend les malades atteints d'*arthroses*. On connaît les caractéristiques de ces ostéo-arthrites dégénératives, opposées par COSTE et LACAPÈRE aux arthrites proprement dites. Nous avons rangé trois malades dans ce groupe sur la foi des constatations cliniques et, dans deux cas, avec la confirmation d'une réaction de sédimentation de valeur normale ou subnormale. Le dmelcos, contre toute attente, a réalisé des améliorations nettes chez deux de ces malades, qui, après le traitement, cessèrent de souffrir et purent reprendre leur travail. Dans le troisième cas, il s'agissait d'un malade atteint d'arthrose cervicale nettement caractérisée par l'aspect radiologique et qui, depuis deux mois et demi, souffrait d'une névralgie sous-occipitale rebelle à toute thérapeutique : après échec du soufre colloïdal intraveineux, le dmelcos réalisa la guérison, c'est-à-dire la disparition complète des phénomènes douloureux, en quinze jours ; un traitement diathermique n'avait donné aucun résultat au préalable, à signaler qu'il fut poursuivi en même temps que la dmelcothérapie.

Réaction de sédimentation.

Il importait de grouper aussi exactement que possible nos malades dans les diverses classes précitées, en particulier de distinguer les arthrites des arthroses. D'autre part il était intéressant d'apprécier, au moyen d'un test biologique, les modifications réalisées par le traitement. L'étude de la sédimentation globulaire nous a été, à cet effet, très utile.

On désigne sous le nom de sédimentation globulaire la formation d'un dépôt de globules rouges dans le sang rendu incoagulable et conservé dans un récipient. La vitesse de cette sédimentation s'accélère dans différents états pathologiques, en particulier dans les arthrites et dans la tuberculose. Les anciens avaient observé le phénomène et constaté la présence de la « couenne » (*crusta sanguinis*) dans certaines maladies infectieuses, ce qu'on a appelé plus tard la coagulation plasmatique. Mais c'est BERNACKI de Varsovie qui le premier en 1893 étudia la sédimentation globulaire. Depuis lors une foule de travaux ont été réalisés sur la question, et de multiples techniques ont été proposées pour la recherche de la « réaction de sédimentation » (R. S.).

Nous avons employé celle qui est la plus utilisée actuellement en France, la méthode de WESTERGREN, avec l'appareillage conçu par FORESTIER et fabriqué par Gentile. On prélève du sang dans une seringue spéciale de deux centimètres cubes, dans laquelle on a aspiré au préalable 0 cc. 4 d'une solution de citrate de soude à 37 pour mille : un dispositif permet d'introduire facilement dans la seringue la quantité exacte de citrate indiquée. Le sang citraté est placé, soit immédiatement, soit après transport dans un tube à hémolyse, à l'intérieur d'un tube de Westergren, jusqu'à un trait repère tracé à 200 millimètres de l'extrémité inférieure ; ce tube est disposé verticalement sur un statif. Il suffit alors de mesurer à intervalles réguliers la distance séparant le ménisque du liquide transparent (plasma et globules blancs) de la limite supérieure de la pile de globules rouges. Exprimée en millimètres, cette hauteur constitue la

valeur de la R. S. : pratiquement il suffit d'effectuer cette mesure une heure, deux heures et 24 heures après la mise en observation. Nous avons toujours pratiqué les prises de sang à jeun ou à distance des repas, dans des conditions identiques, en ayant soin de ne point faire pénétrer de bulle d'air dans la seringue et en ne prolongeant pas au delà d'une minute la constriction du bras par le garrot.

Nous avons pu ainsi vérifier l'extrême fréquence de l'accélération de la vitesse de sédimentation globulaire au cours des maladies articulaires ; nous avons pu aussi constater le défaut d'accélération ou son faible degré dans ces syndromes que COSTE et LACAPÈRE opposent aux arthrites sous le nom d'arthroses. On peut d'ailleurs noter que les arthroses soit beaucoup moins fréquentes que les arthrites ; c'est ainsi que sur 16 syndromes articulaires chroniques ainsi examinés, trois seulement montrèrent une R. S. normale ou peu accélérée, se classant ainsi dans le groupe des ostéoarthrites dégénératives. Il nous a été possible de constater, en recherchant la R. S. dans d'autres affections, la très grande fréquence de son accélération au cours des maladies les plus diverses : aussi sa valeur diagnostique se trouve-t-elle notablement réduite en raison de cette grande sensibilité.

Nous avons pu vérifier le parallélisme à peu près constant de la R. S. et de la réaction de Vernes résorcine, dans tous les cas, sauf un, où cette dernière recherche fut effectuée. Le seul cas qui fait exception est le suivant : chez G..., le Vernes résorcine est de 9 alors que la R. S., moyennement accélérée, donne les chiffres de 25 - 42 - 74. Chez huit malades, nous avons recherché la variation de la R. S. après le traitement par le dmelcos : chez un malade, la vitesse de sédimentation s'était accélérée — chez un autre, elle demeurait sensiblement comparable — dans les autres cas, la R. S. avait diminué dans des proportions plus ou moins importantes : chez une malade elle s'abaissait de moitié (120 après une heure, auparavant — 62,5 à la suite du traitement) ; en général l'abaissement était moins considérable. Comment interpréter ces résultats ?

Certes la valeur de la réaction de sédimentation est reconnue par de nombreux auteurs : si son intérêt diagnostique est limité, nous l'avons vérifié, son importance pronostique est à peu près universellement admise. Nous avons personnellement poursuivi ces recherches chez de nombreux malades, et nous avons pu constater le bien-fondé de ces notions. Notre étude, en particulier dans le rhumatisme articulaire aigu, nous a montré que la R. S. peut demeurer élevée, alors que les signes cliniques ont disparu ; son abaissement se fait donc plus lentement. Ces faits se retrouvent d'ailleurs dans d'autres affections que celles des jointures, nous avons pu le constater en particulier au cours des pleurésies ; très longtemps la R. S. demeure élevée, alors que le malade est cliniquement guéri et que l'évolution ultérieure ne montre pas de rechute.

Il nous semble que ces constatations permettent, dans une certaine mesure, d'expliquer l'amplitude relativement faible de la variation observée après le traitement, chez nos malades : les sédimentations ont été faites dans un délai trop rapproché. Il est souvent difficile en effet de retenir à l'hôpital des malades améliorés. Un deuxième fait intervient sans doute, c'est le bouleversement humoral réalisé par le dmelcos, qui retentit sur la valeur de la R. S., en dehors de toute modification du processus articulaire. CLAUDE, COSTE et DUBLINEAU (*1^{er} Congrès français de thérapeutique*, 1933) ont constaté, au cours de leurs recherches sur la pyrétothérapie dans la démence précoce, que la R. S. est notablement augmentée, ainsi d'ailleurs que la réaction de Vernes résorcine, du fait de la fièvre, des résorptions liées à la fonte tissulaire, du bouleversement endocrinien...

Ces deux réserves faites, on peut apprécier plus justement la valeur des modifications de la R. S. et constater que, dans le cas d'échec, il y eut soit augmentation (1 cas), soit état stationnaire (1 cas). Dans le cas d'amélioration légère, l'abaissement de la R. S. fut également léger — enfin ce sont les améliorations franches qui vont de pair avec les diminutions les plus marquées. On relève cependant une exception : dans l'observation de G... Germain, présentant une polyarthrite gonococcique dont

la guérison clinique fut réalisée en cinq semaines par le dmelcos, on obtenait encore à cette date les chiffres suivants : 17 - 40 - 83, peu différents des résultats initiaux : 19 - 43 - 98. Ceci justifie donc ce que nous avançons précédemment : même lorsque l'état est cliniquement très bon et que l'amélioration persiste (ce qui fut le cas), la R. S. peut demeurer en retard sur les autres phénomènes, en raison de son extrême sensibilité à tout processus inflammatoire.

En somme, nos constatations confirment absolument la *valeur pronostique* de la réaction de sédimentation, tout en soulignant sa *très grande sensibilité* qui ne lui permet point, sauf dans des cas particuliers, de rôle diagnostique ; elle justifie la nécessité de *courbes* établies sur des résultats de R. S. assez répétées et suffisamment espacées, pour l'établissement du pronostic et l'appréciation de la thérapeutique.

Indications thérapeutiques.

On connaît la déplorable inefficacité de la thérapeutique dans ces affections articulaires, désespérément persistantes et évolutives, dont la polyarthrite déformante progressive décrite par CHARCOT représente une des formes les plus graves. Il s'agit là d'un véritable fléau social, contre lequel le médecin demeure encore bien désarmé.

Il est bien certain, il faut y insister, que les médications de choc, et le dmelcos aussi bien que les autres, ne représentent point un remède certain, donnant des résultats constants. L'étude de nos observations a montré d'une part la possibilité d'échecs complets, d'autre part le caractère transitoire ou incomplet de certaines améliorations. Ces réserves indiquées, il ne saurait faire de doute que, dans certains cas, le dmelcos puisse engendrer de surprenantes améliorations et même des guérisons dans des formes sur lesquelles de nombreuses médications s'étaient révélées sans effet. Le choc peut réaliser une diminution très appréciable de l'impotence ; celle-ci, comme l'a bien montré FOLLIET, relève, dans les syndromes articulaires chroniques, de

quatre grandes causes : la douleur — les lésions articulaires — les causes musculaires, anatomiques ou fonctionnelles — les lésions des tissus fibreux. Or le choc assure la sédation de la douleur et la résolution de la contracture, en même temps qu'il apaise les fluxions articulaires. Par ces divers mécanismes, il lutte donc efficacement contre l'impotence. Il ne saurait évidemment faire disparaître les lésions musculaires ou les rétractions fibreuses, pas plus que les ankyloses ou les déformations articulaires ; il peut permettre, en apaisant les poussées aiguës ou subaiguës qui surviennent dans l'évolution des arthrites, l'utilisation rapide et énergique des moyens physiothérapiques et crénothérapiques qui, eux, sont susceptibles d'assouplir les tissus périarticulaires et d'atténuer notablement les raideurs persistant après pyrétothérapie.

Peut-on prévoir les résultats du choc et connaître les formes qui réagiront favorablement ? Ceci est très difficile. Il faut remarquer cependant que l'emploi du dmelcos élimine une première part d'incertitude, car il provoque à peu près à coup sûr une réaction générale vive de l'organisme ; mais cette réaction peut demeurer sans effet. Il est quelques précisions qui peuvent être utiles à connaître. La nature, la variété et le degré d'ancienneté sont les trois éléments essentiels qui interviennent dans la prévision des résultats.

a) Ce sont les *arthrites chroniques d'origine infectieuse*, surtout gonococciques, qui réagissent le mieux au dmelcos, en particulier lorsque le début n'est pas trop éloigné.

b) Les formes désespérément chroniques, en particulier la *polyarthrite de Charcot*, à étiologie le plus souvent mystérieuse, sont les plus rebelles au dmelcos, comme d'ailleurs à toute thérapeutique. S'il agit, l'amélioration réalisée, parfois surprenante par sa rapidité, est toujours incomplète. Elle atteint assez vite son degré maximum et il n'y a aucun intérêt à répéter les chocs : mieux vaut s'adresser à la physiothérapie pour accroître l'amélioration.

c) Il est une catégorie d'arthrites qui bénéficient nettement de la médication : les *polyarthrites goutteuses*. On ne saurait s'étonner de l'efficacité du choc dans ce cas, en raison de l'importance de plus en plus grande que l'on attribue aux phénomènes allergiques dans la physiopathologie de la goutte.

d) Enfin, contrairement à ce qu'on pourrait supposer, les *arthroses* sont susceptibles d'être améliorées par le dmelcos, qui peut représenter dans ces cas, le seul analgésique efficace ; cependant les succès sont fréquents.

En définitive, ce sont d'une part les formes nettement infectieuses, d'autre part les variétés d'ordre allergique qui bénéficient le plus de la dmelcothérapie ; dans tous les cas cependant son action sédative et résolutive peut être utilisée, à condition que les raideurs articulaires ne soient pas trop anciennes.

3) RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.

Il est enfin un groupe de malades, parfois justiciables du dmelcos, qui doivent être nettement séparés des précédents : ce sont les sujets atteints de rhumatisme articulaire aigu. A eux seuls doit s'appliquer l'épithète de *rhumatisants*, comme le recommande formellement notre maître M. le professeur RIMBAUD, qui exige de ses collaborateurs et de ses élèves le respect de cette distinction fondamentale, trop souvent oubliée, à la force d'une habitude qui met dans la bouche de tous les malades, et de beaucoup de médecins, le mot de « *rhumatisme* » à propos de tout syndrome articulaire.

Si le dmelcos avait déjà été utilisé avec succès dans les arthrites infectieuses aiguës et subaiguës, il n'aurait point été employé, à notre connaissance, dans la maladie rhumatismale. Trois de nos observations concernent des rhumatismes articulaires aigus traités par la dmelcothérapie. Si le nombre de ces cas est restreint, c'est que, nous tenons à l'affirmer d'emblée,

on ne saurait priver le malade du bénéfice du salicylate de soude, médication quasi-spécifique dans la très grande majorité des rhumatismes articulaires aigus. C'est donc seulement dans des cas partiuliers, et surtout dans les formes salicylo-résistantes, qu'on est autorisé à employer une autre thérapeutique.

L'une de nos malades présentait une maladie de Bouillaud rebelle, persistant depuis 23 jours et s'aggravant même en dépit d'un traitement salicylé intensif, en ingestion et par voie intraveineuse ; une injection endoveineuse de soufre colloïdal n'avait entraîné aucun effet. Cette poussée, d'abord polyarticulaire, tendait à se localiser à une épaule, qu'elle rendait progressivement impotente ; elle s'accompagnait de phénomènes généraux intenses (fièvre à 40°), d'anémie et d'endocardite. Quatre injections de dmelcos amenèrent la guérison en vingt jours : les phénomènes généraux cédèrent, l'articulation scapulo-humérale devenue indolore, retrouva toute sa souplesse, enfin, fait remarquable, les signes d'endocardite disparurent.

Chez un autre malade, il s'agissait d'une poussée subaiguë, rebelle au salicylate de soude et au soufre colloïdal intraveineux, qui céda également au dmelcos. Enfin un troisième cas concernait une hydarthrose, survenue chez un rhumatisant traité par le salicylate, et qui guérit après injections de vaccin antichancrelleux.

Indications. — Le dmelcos, que nous avons utilisé à l'instigation du professeur RIMBAUD, dans la maladie de Bouillaud, nous semble une excellente médication chaque fois que le salicylate de soude employé à doses suffisantes, se révèle inefficace et que l'état du cœur permet l'emploi des chocs.

Il est certain que le choc, nous l'avons longuement étudié, a été depuis longtemps préconisé dans le rhumatisme articulaire aigu ; la pathogénie de la maladie de Bouillaud, que nous envisagerons ultérieurement, justifie d'ailleurs cette thérapeutique. Mais on ne saurait trop insister, avec COSTE et de nombreux auteurs, sur le danger de ces médications. Au contraire, si les contre-indications que nous avons résumées plus haut, sont res-

pectées, le dmelcos demeure absolument inoffensif ; il représente à ce titre un progrès dans la thérapeutique de choc.

Rappelons enfin qu'il constitue, dans la maladie de Bouillaud, un médicament d'exception, le salicylate demeurant, bien entendu, le traitement essentiel. Il comporte deux indications primordiales : les *rhumatismes salicylo-résistants*, — les *rhumatismes indéfiniment récidivants*, dès qu'on cesse le salicylate ou du fait de l'insuffisance des doses, mal supportées par le malade.

Le dmelcos fait disparaître les phénomènes généraux et les localisations articulaires ; quant à son action sur l'endocardite, notre observation semble l'établir, mais on ne saurait conclure après un seul cas. Rappelons cependant que certains auteurs, comme ROBIN, préconisaient le choc dans les localisations endocarditiques de la maladie de Bouillaud.

Le dmelcos peut ou bien guérir à lui seul, ou bien permettre au salicylate, jusque-là inefficace, une action définitive : ces derniers faits entrent dans le cadre de « l'auxothérapie » de LOEPER, le choc pouvant réaliser une action de sensibilisation, de mordantage vis-à-vis des agents chimiques ou bactériens.

QUATRIÈME PARTIE

MODE D'ACTION DE LA DMELCOTHÉRAPIE

Le mécanisme d'action du dmelcos est difficile à préciser. Il est nécessaire, croyons-nous, pour essayer de mettre quelque clarté dans cette question très obscure, d'étudier successivement deux sortes de facteurs qui interviennent dans le mode d'action du dmelcos, et plus généralement des agents de choc pyrétogène, dans les syndromes articulaires :

— d'une part les modifications qu'entraîne l'introduction du vaccin antichancrelleux dans l'organisme, et à ce propos il faut discuter les relations entre choc et pyrétothérapie ;

— d'autre part le terrain sur lequel agit la médication, et c'est alors qu'il conviendra de considérer le rôle de la sensibilisation dans la pathogénie des syndromes articulaires.

CHAPITRE PREMIER

MODIFICATIONS DÉTERMINÉES PAR LA PYRÉTHÉRAPIE BACTÉRIENNE DANS L'ORGANISME

Cette étude comporte trois paragraphes distincts :

I. — Les vaccins et en particulier le dmelcos provoquent-ils un choc ?

La question de savoir si la dmelcothérapie, et plus généralement la bactériothérapie intraveineuse, engendre un choc, a été discutée. Certains auteurs, avec HARVIER, l'admettent, d'autres, avec Ch. RICHER Fils, le nient. Deux sortes de preuves peuvent être apportées, qui affirment la réalité du choc : d'une part des *preuves directes*, celles qui constatent l'existence des stigmates biologiques du choc dans la dmelcothérapie ; d'autre part des *preuves indirectes*, reposant sur la constatation de chocs dans les autres modalités de la bactériothérapie et autorisant par analogie, à accorder au dmelcos les mêmes effets.

A) Nous avons rapporté en détail les résultats de nos recherches sur les réactions sanguines et humorales observées au cours

de la *dmelcothérapie*, et nous avons montré que dans la phase de latence qui suit l'injection endoveineuse de vaccin antichancrelleux, on constate une hypotension artérielle, une leucopénie avec variations de la formule leucocytaire dans le sens de la neutropénie et une diminution des plaquettes sanguines. La quasi-constance, la relative intensité et la rapidité de ces modifications tensionnelles et humorales, ne permettent point de voir en elles un effet du hasard. Si donc on accorde à ces perturbations la valeur de tests du choc hémoclasique, on peut affirmer que l'injection de *dmelcos* est une thérapeutique de choc.

Or, quelle que soit la conception adoptée pour expliquer ces phénomènes, qu'on y voit avec WIDAL des modifications qui interviennent dans la pathogénie du choc, ou qu'on pense, avec LUMIÈRE, qu'ils résultent simplement d'une action vaso-motrice, à la suite de l'excitation des endothéliums vasculaires par les floculats, on ne peut dénier à la crise hémoclasique, quels que soient son rôle et son mécanisme, la valeur de *témoin du choc*.

On pourrait objecter l'intensité très variable de ces modifications, parfois peu marquées : nous avons indiqué précédemment les réserves que nécessitaient les chiffres donnés, en raison des difficultés pratiques créées par l'absence d'une évolution univoque de la crise hémoclasique. Mais surtout, les variations enregistrées après certaines médications qui entrent sans conteste dans la classe des thérapeutiques de choc, de l'avis même de Ch. RICHET fils, sont tout à fait comparables ; témoin les résultats apportés par ROCH et KATZENELBOGEN dans l'étude des injections intraveineuses de caséine ; nous les avons signalés plus haut, nous en rappelons succinctement les caractères essentiels : les variations du taux leucocytaire sont parfois incohérentes ; la leucopénie peut manquer, elle a son maximum soit avant, soit pendant, soit après le frisson. La formule leucocytaire est loin de présenter toujours une diminution des polynucléaires coïncidant avec la leucopénie ; quant à la tension artérielle, elle réalise un abaissement fréquent, mais cette hypotension est inconstante et lorsqu'elle existe, de faible intensité.

Nous avons rapporté en détail les constatations qui justifient ces conclusions.

Ch. RICHET fils invoque d'autre part, à l'appui de sa conception, le fait que l'hyperthermie est exceptionnelle dans le choc. Il est certain que, dans le choc anaphylactique et aussi dans les états de choc en clinique, on n'observe qu'assez rarement une augmentation de température ; c'est, dans la majorité des cas, une hypothermie que l'on constate. Mais il faut faire remarquer d'une part que l'hyperthermie peut s'observer dans ces cas, d'autre part qu'elle est une des manifestations essentielles de la protéinothérapie, surtout intraveineuse, qui, elle, entre sans conteste dans le groupe des médications de choc. On peut donc admettre qu'il existe, comme nous le rappelions au début de ce travail, plusieurs variétés de choc. Les chocs utilisés en thérapeutique appartiennent surtout à la classe des chocs dits anaphylactoïdes, en réalité, mieux dénommés : *chocs pyrétogènes*.

Il est difficile de pénétrer plus avant dans le mécanisme du choc, et dans le déterminisme de ses différentes manifestations : on peut tout au moins indiquer que les variations de température relèvent vraisemblablement, comme une grande partie des symptômes associés, de perturbations dans le domaine du système nerveux végétatif : quelles sont les raisons qui dirigent la réaction dans un sens plutôt que dans l'autre ?

Tout se passe comme si, au delà d'un certain seuil, la violence du choc augmentant, la réaction thermique, d'abord faible, puis de plus en plus intense, changeait brusquement de sens, par une sorte de sidération de l'organisme : d'où l'hypothermie des chocs très violents, comme le choc anaphylactique. Ces notions théoriques ont d'ailleurs reçu une confirmation expérimentale, nous le rappelons, dans les recherches de VAUGHAN, qui a pu réaliser les différents types de fièvres infectieuses par l'emploi de chocs protéiques, et a constaté que l'exagération du choc entraînait une hypothermie.

Non seulement on reconnaît que la fièvre représente une manifestation essentielle du choc, ce qui n'a rien d'étonnant en

raison des relations du centre thermique avec le système nerveux végétatif et des effets du choc sur ce système, mais encore on tend à considérer beaucoup de fièvres dites infectieuses comme la traduction d'un choc protéique. BEZANÇON et WEIL ont longuement étudié la question des fièvres protéiniques : fièvres de la maladie du sérum et de la goutte ; fièvres aseptiques par résorption de sérosité, d'œdème, de tissus traumatisés ; enfin fièvres des infections, qui seraient dues non à un hypothétique pouvoir des toxines microbiennes, mais à un processus protéolytique, ce que semble confirmer l'expérimentation de VAUGHAN.

B) Les modifications sanguines et tensionnelles que nous avons décrites pour le dmelcos ont été trouvées comparables avec d'autres vaccins.

SCULLY, étudiant les réactions observées après injections intraveineuses de protéines bactériennes, constate une chute tensionnelle de l'ordre de 3 à 4 cm. de mercure pour la maxima et de 1 cm. 5 environ pour la minima. Le taux des leucocytes s'abaisse rapidement pour atteindre son chiffre minimum une demi-heure à une heure après l'injection : cette chute est en moyenne de l'ordre de 8.000 leucocytes ; puis une leucocytose s'installe, dont l'amplitude est souvent considérable, il persiste pendant 1 à 2 jours une leucocytose résiduelle, beaucoup moins importante.

MILLER, utilisant le vaccin antityphique, a observé une leucopénie succédant immédiatement à l'injection. Souvent brève, et parfois inexistante, elle est de l'ordre de 1800. La diminution du nombre des globules blancs est suivie de leucocytose atteignant son maximum en 4 à 12 heures (en général 15.000 à 20.000) et disparaissant graduellement en 24 à 48 heures. L'auteur n'a constaté qu'exceptionnellement des augmentations très élevées, comme dans un cas où la leucocytose atteignit 100.000 ; il n'a point vu d'éosinophilie nette. Quant à la tension artérielle, elle présente seulement, dit-il, une élévation passagère pendant l'accès.

FAUVERT a également étudié les réactions après injection intraveineuse de vaccin T. A. B. chauffé de l'Institut Pasteur : il observe une baisse de la tension artérielle, surtout maxima. Il rapporte dans un cas, une chute de 6 cm. de mercure pour la tension maxima et de 1 cm. 5 pour la tension minima : ce retentissement cardio-vasculaire est si net que la surveillance du malade pendant toute la période initiale est indispensable, et qu'il est souvent nécessaire d'en combattre les effets au moyen de l'adrénaline.

On voit donc que les vaccins intraveineux réalisent des chocs et que ces chocs, comme dans le cas du vaccin T. A. B., peuvent être très intenses : ces notions confirment indirectement nos recherches sur le dmelcos. Celui-ci ne saurait en effet faire exception et il serait illogique de lui refuser une action de choc, que les autres vaccins possèdent. D'ailleurs, ce n'est point spécialement au dmelcos, mais à tous les vaccins et même aux métaux colloïdaux, que Ch. RICHET conteste le pouvoir de provoquer un choc.

Or nous avons vu également que les injections intra-veineuses de métaux ou de métalloïdes colloïdaux entraînent des réactions de choc. Par exemple avec le soufre colloïdal, on observe, précédant l'hypertension secondaire, une hypotension artérielle nette et rapide. De même avec l'argent colloïdal ; ici on note hypotension et diminution du nombre des globules blancs de l'ordre de 2.000 à 2.500. Les recherches de BRUNTZ chez le lapin, après injections d'électrargol, confirment nettement l'existence d'une crise hémoclasique initiale.

Voici donc, à notre avis, un premier fait qui semble bien établi : l'existence de chocs dans la dmelcothérapie, comme d'ailleurs dans toute bactériothérapie spécifique ou non, et dans la colloïdothérapie. Ce choc est surtout marqué dans l'injection intraveineuse ou même dans l'injection sous-cutanée et intramusculaire lorsque l'organisme est sensibilisé, sensibilisation qui rend compte de la spécificité de certaines médications de choc. Enfin ce choc thérapeutique appartient au groupe des chocs pyrétogènes ou anaphylactoïdes.

II. — Le retentissement du choc pyrétogène sur l'organisme.

Nous avons déjà étudié longuement les réactions cliniques observées après injection de dnalecos. Mais il existe un ensemble de modifications communes aux diverses variétés de chocs pyrétogènes (ce qui, entre parenthèses, justifie leur groupement sous cette dénomination) et relevant essentiellement de la fièvre qu'ils engendrent. Ch. RICHER fils, L. BINET ont étudié en détails ces modifications. « La physiologie de l'homme à 40°, dit Ch. RICHER, est différente de celle de l'homme à 37°. Telle est la base physiologique de la pyrétothérapie. »

En dehors des perturbations évidentes que décèle l'examen clinique, il existe un ensemble de réactions qui peuvent être groupées en deux classes :

- a) Modifications nerveuses.
- b) Modifications cellulaires.

a) *Modifications nerveuses.*

Elles portent surtout sur le système nerveux végétatif, et agissent en général dans le sens de l'hypersympathicotomie et de la diminution de l'excitabilité vagale. Chez le chien surchauffé, on note par exemple l'abolition du réflexe laryngé cardiaque, traduisant la suppression du fonctionnement vagal. Chez l'homme, l'amélioration de l'asthme constatée 26 fois sur 45 cas par PASTEUR VALLERY-RADOT et MAURIC, constitue une preuve indéniable de ces modifications. RICHER et FACQUET ont pu effectivement les démontrer chez l'homme, par la méthode de DANIELOPOLU.

C'est à des modifications nerveuses qu'on doit attribuer les variations du tonus musculaire et de la contracture, qu'on observe pendant l'accès fébrile : l'hypertonie musculaire d'abord exagérée, disparaît ultérieurement. RICHER cite des cas d'entorses où la contracture cède à une grippe fébrile, d'hypertonie parkinso-

nienne, atténuée temporairement par la pyrétothérapie. C'est d'ailleurs une vieille notion, qui n'avait point échappé aux anciens cliniciens, et que traduit l'adage classique « *Febris spasnum solvit* ».

On connaît les perturbations psychiques qu'entraîne parfois la fièvre, chez certains malades, en particulier les alcooliques : excitation qui peut aller jusqu'au délire, ou au contraire taphos. Enfin on suppose au choc pyrétogène une action sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique dont il diminuerait l'imperméabilité.

b) *Modifications cellulaires.*

Le deuxième groupe de modifications réalisent essentiellement une augmentation des échanges. Elles se rattachent d'ailleurs étroitement aux précédentes : la fièvre en effet provoque des perturbations des glandes endocrines, dont on connaît les relations étroites avec le système nerveux végétatif. Il y a surtout hyperfonctionnement hépatique (avec disparition de la réserve glycogénique) et surrénal, hypofonction thyroïdienne.

On constate l'élévation des échanges respiratoires et l'augmentation du métabolisme basal.

BINET a décrit, dans l'hyperthermie provoquée, un *syndrome humoral*, dont les caractères essentiels sont les suivants :

- forte hyperglycémie
- chute de la réserve alcaline
- augmentation du chlore plasmatique et diminution du chlore globulaire
- élévation du taux de l'urée
- légère élévation des protides et des lipides.

A noter une leucocytose modérée, la diminution du temps de coagulation, l'accélération de la vitesse de sédimentation (LUMIÈRE et SONNERY) et le bouleversement de la réaction de Vernes à la résorcine (CLAUDE et DUBLINEAU).

Il est intéressant de signaler enfin que l'élévation thermique

rend les organismes plus sensibles à l'action des poisons ; on peut alors concevoir une explication de l'action de mordançage, d'autothérapie, que réalise parfois le choc pyrétogène. Comme l'écrit L. BINET, il faut à l'organisme « moins de poison pour mourir, si l'on se place du point de vue de l'expérimentation ; moins de médicament pour réagir, si l'on envisage le problème thérapeutique ».

La fièvre peut d'autre part, soit par diminution de résistance de l'organisme, soit par exaltation de virulence de certains germes, déclencher l'apparition de phénomènes de biotropisme : nous avons déjà indiqué la possibilité d'herpès après dmelcothérapie.

III. — Le rôle de la fièvre : choc et pyrétothérapie.

Quelles sont les modifications plus spécialement actives parmi les phénomènes du choc pyrétogène ?

Ici se place en particulier la question du rôle de la fièvre et des rapports entre choc et pyrétothérapie. Est-ce la fièvre qui agit ? Comment agit-elle ? Agit-elle seule ?

Pour essayer de mettre quelque clarté dans cette discussion, il convient de formuler d'abord un certain nombre de propositions, qui nous semblent bien établies :

1^o Il existe des *chocs sans fièvre* : tel le choc anaphylactique expérimental, s'accompagnant d'une variation thermique, qui est en règle générale une chute, exceptionnellement une élévation de température.

2^o La *fièvre artificielle peut être réalisée sans choc* : l'électropyrexie en est un des moyens les meilleurs et les plus modernes ; mais depuis longtemps on utilisait de nombreux autres procédés de thermothérapie.

3^o Dans le cas du dmelcos, comme des autres vaccins, il

y a à la fois choc et fièvre, l'hyperthermie représentant un des éléments constants d'une variété de chocs : les chocs anaphylactoïdes ou pyrétogènes. Il faut ranger encore dans ce groupe les fièvres résultant de l'inoculation de maladies infectieuses ou parasitaires : dans la malaria par exemple, l'accès fébrile qui présente tous les caractères de la réaction observée après injection d'hétéroprotéine, est produit par l'éclatement des rosaces, mettant brusquement en liberté dans le sang les mérozoïtes, et il est précédé de phénomènes de choc typiques, comme l'ont montré ABRAMI et SENEVET.

La fièvre, dans tous les cas, résulte de l'exagération des combustions tissulaires, parfois directement activées, le plus souvent par l'intermédiaire du système nerveux ; c'est le cas du choc qui comporte une perturbation vive du système neuro-végétatif.

La distinction de ces trois sortes de faits va nous permettre maintenant d'étudier plus facilement le rôle de la fièvre dans l'action thérapeutique du dmelcos.

a) Il est certain que *la fièvre à elle seule possède une action sur les affections articulaires*. Depuis très longtemps on a préconisé, dans leur traitement, l'emploi des bains chauds ; le séjour dans les salles de sudation, que dès 1872, on utilisait à Montpellier pour traiter les affections vénériennes, en particulier la gonococcie ; les bains de lumière ; puis les couvertures électriques chauffantes ; les rayons infra-rouges...

A ces procédés destinés à provoquer une élévation thermique externe, on préfère actuellement les moyens qui produisent la chaleur dans la profondeur même des tissus : diathermie et surtout ondes courtes, qui représentent le meilleur procédé actuel de pyrétothérapie physique. Il semble bien qu'il s'agisse là d'une « pyrétothérapie pure où, la fièvre, premier phénomène en date, peut être tenue pour responsable des résultats obtenus » (HALPHEN et AUCLAIR).

Or on a constaté dans les arthrites subaiguës et même chroniques, de notables améliorations fonctionnelles, portant essentiellement sur les phénomènes inflammatoires et la contracture

réflexe. C'est surtout dans les arthrites gonococciques que les résultats sont fréquents : en quelques séances, on obtiendrait la guérison, souvent sans séquelles, de monoarthrites rebelles.

Donc la fièvre, c'est-à-dire l'hyperthermie et les modifications cellulaires, vasculaires et nerveuses qui l'accompagnent, est capable d'engendrer des résultats thérapeutiques incontestables dans les maladies des articulations. Son action comporte une stimulation de tous les moyens de défense de l'organisme, en même temps que des phénomènes d'ordre nerveux végétatif, responsables de la sédation des symptômes réactionnels articulaires et de la contracture.

On a voulu attribuer à l'hyperthermie un effet plus précis et spécifique, dans le cas des complications articulaires gonococciques : le gonocoque, très fragile, serait tué par l'élévation de température. DESJARDINS, STUHLER et POPP confirment la thermolabilité du gonocoque : 99 pour 100 de ces germes ne peuvent, d'après eux, supporter une température dépassant 41° centigrades plus de 4 à 5 heures. — 1 % doivent être chauffés jusqu'à 42° pendant 5 à 15 heures pour être tués.

La plupart des auteurs rejettent cette explication. On peut d'ailleurs faire remarquer, que, dans la très grande majorité des cas, la pyrétothérapie, qui agit sur les complications articulaires, reste sans effet sur l'urétrite gonococcique et ses autres complications : on ne saurait donc parler, dans les arthrites blennorragiques, d'une action spéciale de la pyrétothérapie reposant sur la fragilité du gonocoque.

b) De ce rapide exposé, on doit logiquement conclure que si la fièvre seule agit sur les arthrites, la fièvre succédant au choc, doit posséder la même efficacité.

La médication de choc, dans les affections articulaires, est-elle donc uniquement une variété de pyrétothérapie ; et la production de fièvre importe-t-elle seule pour l'obtention d'un résultat ? Doit-on, d'un autre côté, considérer l'efficacité du choc comme banale, agissant dans les arthrites ou le rhumatisme articulaire

aigu, comme dans n'importe quelle infection, généralisée ou localisée dans un organe ou un tissu quelconque ?

Ces deux problèmes, que nous avons réunis à dessein, comportent, à notre avis, une explication commune.

La fièvre joue incontestablement un rôle important, dans l'action du dmelcos et de la thérapeutique de choc. La majorité des auteurs le soulignent, et indiquent que les améliorations qu'ils ont observées allaient souvent de pair avec la durée et l'intensité de la réaction fébrile obtenue (Ch. RICHET, Mlle DAVOUS, DUMITRESCO et PETREA).

Mais plusieurs arguments nous semblent justifier l'existence de facteurs autres que la fièvre dans le mécanisme d'action. On peut faire remarquer d'abord que le parallélisme signalé par les auteurs précités, n'a pas été toujours enregistré. Nous avons indiqué, dans nos observations, de nombreux cas où les chocs, quoique provoquant une réaction thermique identique, se révélaient d'une efficacité thérapeutique très diverse.

FAUVERT indique que, dans les arthrites gonococciques, le choc pour être efficace ne doit pas être trop précoce ; il a observé que certains chocs violents, avec élévation thermique marquée, restaient sans effet ; alors que les mêmes chocs, pratiqués quelque temps après, entraînaient des améliorations considérables. De nombreux auteurs ont fait des constatations analogues.

Un argument très important contre l'action exclusive de la fièvre, découle surtout de la possibilité d'obtenir des succès par le choc, sans fièvre : nous avons cité les bons résultats constatés par BOTTNER qui utilisait dans le traitement des arthrites, l'anaphylaxie au collargol : or le choc anaphylactique est apyrétique. Nous avons rapporté (obs. I) une observation typique décrivant la remarquable amélioration réalisée par l'emploi d'un vaccin streptococcique sous-cutané, entraînant un choc apyrétique, nettement mis en évidence par la recherche des signes sanguins et humoraux de la crise hémoclasique.

D'ailleurs, parmi les médications de choc, beaucoup n'entraînent, par voie sous-cutanée, qu'une fièvre très légère, et cependant ont des effets thérapeutiques, inconstants certes, mais indé-

niables : par exemple la protéinothérapie et la bactériothérapie sous-cutanées ou intramusculaires.

Enfin, nous avons cité les expériences d'ARLOING, DUFOUT et LANGERON qui ont obtenu, par choc anaphylactique dû au sérum, la guérison de nombreuses infections expérimentales chez le cobaye (pyocyaniques, typhoïdiques, colibacillaires).

Il semble donc prouvé que le choc, en dehors de toute fièvre, puisse déterminer des réactions favorables et curatrices.

Il faut en conclure que, si fièvre et choc isolément sont doués d'une activité thérapeutique, la bactériothérapie intraveineuse, et en particulier la dmelcothérapie, qui unissent les deux effets, posséderont une action plus puissante du fait de cette association.

La part respective du choc et de la fièvre semble sous la dépendance de multiples facteurs, parmi lesquels deux sont primordiaux :

- la médication,
- le syndrome articulaire.

Dans les différentes thérapeutiques de choc, ces deux effets sont diversement associés, en proportions variables. Contrairement à ce qu'on pourrait croire, ce ne sont pas les chocs humoralement les plus violents, qui engendrent les hyperthermies les plus élevées : nous avons dit qu'au delà d'un certain seuil, le choc produisait au contraire une hypothermie.

Dans les arthrites infectieuses aiguës ou subaiguës, c'est la fièvre provoquée au sens large du mot, c'est-à-dire avec les modifications générales et locales associées, qui représente l'élément actif et efficace ; ici c'est le mécanisme le plus banal, le plus éloigné de la spécificité qui joue le rôle primordial. Par contre, dans les syndromes articulaires chroniques, et aussi dans le rhumatisme articulaire aigu, l'effet thérapeutique relève, en plus et essentiellement d'une action de choc, qui, en bien des cas, témoigne d'une certaine spécificité, non point au sens bactériologique, mais au sens humoral du mot.

Ceci explique précisément la difficulté du traitement de choc, dans les syndromes articulaires chroniques. Le dmelcos a les

avantages d'un agent de choc à tout faire, mais il en possède aussi les inconvénients : si par tâtonnement ou par hasard, on trouve la médication ou l'une des médications, qui, chez le malade considéré, engendrent électivement un choc intense, même sans fièvre marquée, on peut assister à des améliorations étonnantes et brusques (témoin notre observation).

Par conséquent, il importe d'étudier les notions qui indiquent le rôle de la sensibilisation dans les syndromes articulaires. Elles rendront plus claire la distinction établie ci-dessus entre l'action banale de la fièvre et l'action plus spécifique du choc et qui, disons-le dès maintenant, ne saurait avoir qu'une valeur toute relative. Elle traduit cependant une réalité, assez difficile à exprimer, mais incontestable : dans un cas le caractère *infectieux* prédomine, et la *pyrétothérapie* joue le rôle essentiel ; dans l'autre, le caractère de *sensibilisation* est prépondérant et c'est le *choc* qui agit surtout.

CHAPITRE II

RÔLE DE LA SENSIBILISATION DANS LA PATHOGÉNIE DES SYNDROMES ARTICULAIRES.

Pour comprendre le mode d'action du dmelcos et plus généralement de la thérapeutique de choc, il fallait, nous l'avons dit, étudier d'une part les modifications engendrées dans l'économie par les agents de choc pyrétogène, comme le vaccin antichancrelleux, d'autre part les conditions particulières de l'organisme, du terrain, qui rendent compte de l'apparition des syndromes articulaires et expliquent peut-être également leur disparition par le choc.

Nous allons passer en revue tout d'abord une série d'arguments puisés dans le domaine de la clinique, de la biologie, de l'anatomie pathologique, de l'expérimentation et qui militent en faveur du rôle de la sensibilisation. Nous exposerons ensuite les notions qui démontrent le rôle du système nerveux végétatif dans la physiopathologie articulaire. Nous indiquerons enfin comment on peut concevoir actuellement, grâce à ces notions, l'intervention du choc dans les maladies des jointures.

I. — Arguments en faveur d'une sensibilisation dans les syndromes articulaires.

I) ARGUMENTS CLINIQUES.

Il existe des syndromes articulaires d'origine allergique ; on peut trouver une preuve de cette affirmation dans l'étude de deux groupes de faits cliniques :

- Les arthrites protéiniques,
- Les accidents articulaires de la chimiothérapie.

Nous verrons dans un autre paragraphe que la possibilité de reproduire des arthrites par un mécanisme allergique a été démontrée expérimentalement.

Un autre argument d'ordre clinique repose sur les associations et parentés morbides des syndromes articulaires avec des manifestations de nature allergique.

A. — Les arthropathies protéiniques.

On peut classer dans ce groupe les phénomènes articulaires qui surviennent après injection de sérums thérapeutiques. Dès 1891, RICHET et HÉRICOURT les signalaient, puis ROUX et MARTIN en 1894, ensuite LEGENDRE et MOIZARD, SEVESTRE ; enfin en 1905, von PIRQUET et SCHICK les décrivent longuement dans la symptomatologie de la maladie du sérum. Depuis lors, ces réactions sériques ont suscité de nombreux travaux. Il s'agit là de faits d'observation courante, connus de tous les cliniciens, et sur lesquels il est inutile d'insister.

Il faut signaler cependant, à côté des manifestations articulaires fugaces et légères, les plus fréquentes, la possibilité de réactions plus tenaces : VIOLLE rapporte par exemple le cas d'un malade qui, après une injection de sérum antitétanique, présentait de violentes arthralgies ; celles-ci se localisèrent secondai-

rement sur la colonne vertébrale, où elles persistent plusieurs mois, malgré de nombreuses thérapeutiques.

Il existe d'autre part toute une série de manifestations articulaires, relevant d'une étiologie multiple, et revêtant des formes cliniques variées, dont le groupement se justifie cependant par le fait qu'elles dépendent directement de l'introduction parentérale de protéines dans l'organisme.

Syndromes articulaires aigus. — Dès 1908, RIEBOLD observe une fièvre périodique avec manifestations articulaires prémenstruelles chez une jeune fille, et rattache ces accidents à une origine protéinique. BEZANÇON et DE JONG décrivent, en 1919, une polyarthrite fébrile apparue 12 jours après l'évacuation d'un litre de liquide, dans un cas de pleurésie tuberculeuse. BEZANÇON, WEIL et DE GENNES signalent de même en 1923, au cours d'une pleurésie chez un ancien goutteux, l'existence d'accidents articulaires avec fièvre, qui se manifestent régulièrement à la suite de chaque ponction. Fait remarquable, ils obtiennent chez ce malade, par injection sous-cutanée d'une petite quantité de liquide pleural, l'apparition de polyarthralgies fébriles, et finalement d'un accès de goutte aiguë. C'est à propos de ces cas qu'ils emploient le terme d'arthropathies protéiniques.

Ces syndromes articulaires peuvent apparaître d'autre part après résorption d'œdèmes : c'est ainsi que GOUGET et MOREAU en 1912, observent chez un cardio-rénal œdémateux, polyarthritique ancien, des phénomènes arthralgiques violents avec température à 38°, au cours de la résorption des infiltrations. De même TIXIER et TROISIER décrivent des manifestations analogues dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique.

Les résorptions sanguines peuvent déclencher des syndromes articulaires aigus : NICOLAS, GATÉ et DUPASQUIER rapportent, en 1922, des cas d'arthropathies fébriles après auto-hémothérapie chez des malades atteints de diverses dermatoses. Plus souvent, c'est au cours de la résorption d'hématomes, que de tels faits s'observent : tel le cas de MICHON en 1925, concernant l'apparition d'arthralgies fébriles avec urticaire, consécutives à

un hématome au niveau d'une cicatrice de laparotomie ; celui de GRAVIER en 1930, à la suite d'un hématome traumatique : son malade présente un urticaire généralisé, puis des phénomènes articulaires avec fièvre, qui durent une dizaine de jours. PAVIOT, LAGÈZE et NAUSSAC rapportent, en 1932, une observation comparable : il s'agit d'une malade chez qui, à la suite d'un volumineux hématome d'origine traumatique, ils observent plusieurs poussées articulaires fébriles en même temps que des éruptions cutanées, du type urticarien, et une congestion pulmonaire fugace de la base.

Enfin, à côté de ces faits dans lesquels le syndrome articulaire aigu fébrile relève de la résorption du sang ou des albumines plus ou moins modifiées du sujet, il est des cas où la mise en évidence de la protéine responsable est plus difficile, quoique le mécanisme soit le même. L'observation de BEZANÇON et JACQUELIN est démonstrative à cet égard : il s'agit d'un malade ancien rhumatisant, gastro-entérostomisé pour ulcus gastrique, qui présente des crises polyarticulaires fébriles avec diarrhée, se terminant par des sueurs abondantes après 48 heures en moyenne. Le salicylate de Na demeure sans effet, mais la diète lactée entraîne la disparition des phénomènes, qui réapparaissent quand on donne de la viande. Enfin l'adjonction de la peptone prépondiale, permet de donner viandes et œufs, sans que les crises se manifestent. Les deux malades observés par PAVIOT, LAGÈZE et NAUSSAC entrent dans ce groupe : il s'agit de poussées polyarticulaires fébriles, résistant au salicylate de Na à doses suffisantes et cédant rapidement au traitement désensibilisateur : peptone, chlorure de calcium, adrénaline.

Voici donc un premier groupe de faits concernant des syndromes articulaires dont l'allure clinique rappelle très exactement le rhumatisme articulaire aigu. Mais ils se distinguent de la maladie rhumatismale par leur étiologie spéciale conditionnant, soit un mécanisme d'apparition caractéristique, soit un tableau clinique particulier du fait de l'association aux phénomènes polyarticulaires et à la fièvre d'éruptions cutanées, l'ensemble constituant le « trépied protéinique » de VIOLLE. Enfin

leur salicylo-résistance et leur sensibilité aux traitements de choc ou de désensibilisation, achèvent de les séparer du rhumatisme articulaire aigu. Rappelons que la fièvre ne saurait plus être considérée comme caractéristique d'un état infectieux, car très souvent elle apparaît « comme l'expression d'un conflit d'albumines » (BEZANÇON et WEIL).

— Un deuxième groupe de faits concernent des *syndromes articulaires chroniques* : parmi ceux-ci il faut faire une place à part aux *hydarthroses*. Deux groupes d'hydarthroses sont, pour PAVIOT, rattachables aux arthropathies protéiniques.

a) *L'hydarthrose intermittente ou périodique*, qui apparaît surtout chez la femme à l'âge moyen de la vie, siège fréquemment au genou et dont le caractère essentiel est la rigoureuse périodicité : il s'agit d'un épanchement apyrétique, le plus souvent indolore, survenant tous les dix à quinze jours en général, pendant des années. L'affection est relativement rare : MOUZON, en 1926, estimait à 100 le nombre des cas observés. Il s'agit, de l'avis des auteurs qui l'ont étudiée, d'une manifestation essentiellement vaso-motrice, sans lésion osseuse ou synoviale, survenant chez des migraineux, des obèses, des asthmatiques ou des urticariens, et s'accompagnant parfois d'œdème des paupières, des lèvres.. Il semble donc qu'on puisse assimiler cette hydarthrose à l'œdème localisé de QUINCKE.

b) Certaines *hydarthroses chroniques bilatérales ou à balancement* : tel le malade de PAVIOT, LAGÈZE et NAUSSAC, qui présentait depuis deux ans une hydarthrose double des genoux. Il s'agissait d'un malade soumis depuis 12 ans à un régime ovo-lacto-végétarien strict. L'hydarthrose s'était exagérée par la suralimentation, conseillée en raison d'un soupçon de tuberculose, et que le malade réalisait en augmentant sa ration d'œufs et de laitages. Il en était arrivé ainsi, malgré le repos et l'immobilisation plâtrée, à ne plus pouvoir marcher sans béquilles ; l'examen notait par ailleurs un gros foie douloureux. La suppression de ce régime spécial et la mise en œuvre d'un

traitement désensibilisateur entraînent une amélioration considérable, avec restauration fonctionnelle parfaite.

D'autre part la possibilité de *polyarthrites chroniques simples ou déformantes*, d'origine protéique, a été démontrée par quelques observations.

BEZANÇON et WEIL en ont cité un exemple chez un malade atteint de polyarthrite psoriasique. NIEL, dans sa thèse de 1925, rapporte deux observations dans lesquelles des poussées articulaires s'accompagnant régulièrement d'urticaire, aboutissent finalement à une polyarthrite déformante du type Charcot.

VIOLLE en 1929, cite deux cas de polyarthrites déformantes dans lesquelles les poussées articulaires évoluent parallèlement à des troubles digestifs, surtout diarrhéiques, et à des phénomènes urticariens. Le régime de restriction protéique supprime, en même temps que les troubles intestinaux, les crises articulaires, qui reparaissent avec les écarts de régime.

A remarquer, que, dans tous ces cas, le choc engendré par les protéines étrangères ne produit d'accidents articulaires que chez des malades ayant déjà présenté des poussées polyarthritiques, c'est-à-dire dont les articulations sont sensibilisées.

Dans ce groupe des arthrites chroniques d'origine protéinique, on doit ranger les affections articulaires, relevant d'une *infection focale*. On sait que cette conception, d'ailleurs d'origine française (CHASSAIGNAC, RICHET, LEJARS, SÉBILEAU), a été vivement défendue par les auteurs anglo-saxons. A l'idée d'une infection à la faveur de poussées bactériennes par voie sanguine à partir des foyers microbiens buccaux, intestinaux, rénaux..., s'opposent deux objections principales : d'abord la négativité des hémocultures, argument de faible valeur, et surtout la stérilité des épanchements articulaires, qui a beaucoup plus d'importance. Aussi admet-on plus volontiers actuellement une sensibilisation protéique des tissus articulaires, quelle que soit son origine : au contact des antigènes provenant des foyers d'infection, surtout buccaux ou intestinaux, se produisent des lésions, entretenues et réchauffées par ces décharges antigéniques répé-

tées. D'ailleurs, il n'est nullement nécessaire qu'il y ait identité entre substances préparante et déchaînante.

En résumé, les protéines étrangères, facteurs de désordres articulaires, peuvent provenir de trois grandes causes :

a) Introduction directe, le plus souvent dans un but thérapeutique ;

b) Résorption d'albumines appartenant au malade, mais modifiées et ayant acquis la nocivité des hétéro-protéines (sang, liquide pleural, liquide d'œdème, pus...) ;

c) Ingestion d'albumines, incomplètement transformées du fait de troubles digestifs et d'insuffisance hépatique.

Ces derniers cas ne possèdent pas la valeur en quelque sorte expérimentale des formes étiologiques précédentes, mais présentent un intérêt clinique majeur en raison de l'extension possible de leur domaine.

Mais, quelles que soient les conditions déterminantes, celles-ci doivent, pour engendrer des syndromes articulaires, agir sur un terrain particulier : il s'agit de malades sensibilisés, c'est-à-dire aptes à réagir d'une manière spéciale sous l'influence des protéines, inoffensives chez la plupart des sujets ou engendrant chez d'autres des syndromes pathologiques différents. Il existe donc chez eux une sensibilisation de l'organisme, et aussi des séreuses articulaires.

Ce qu'il importe de remarquer à propos de ces cas, c'est la ressemblance qu'ils présentent avec les autres variétés d'arthrites chroniques et de rhumatismes articulaires aigus, d'origine indéterminée. On peut supposer que pour ces derniers, la même pathogénie intervient, mais que les phénomènes de sensibilisation sont plus difficiles à mettre en évidence, en raison de l'absence d'étiologie précise, ou de symptômes caractéristiques, tels que les éruptions cutanées par exemple, qui signent la nature allergique du syndrome articulaire.

Les observations rapportées par HUBER en 1934, sont très

intéressantes à ce point de vue : cet auteur décrit quatre cas de rhumatisme articulaire aigu avec atteinte cardiaque et salicylo-sensibilité, apparus à la suite de sérothérapie antidiphtérique (trois fois) et une fois, après sérothérapie antitétanique. Deux interprétations sont possibles : ou bien il s'agit de biotropisme, ou bien les protéines peuvent faire apparaître non seulement des polyarthrites pseudo-rhumatismales, mais aussi des rhumatismes articulaires aigus authentiques. Nous verrons d'ailleurs que de nombreux auteurs pensent que la maladie de Bouillaud relève d'un mécanisme allergique. Il en serait de même, pour BEZANÇON, WEIL et DE GENNES, de certaines arthrites dysentériques, scarlatineuses et gonococciques.

D'autre part l'existence d'arthrites protéiniques d'origine digestive, entrant dans la catégorie des phénomènes d'anaphylaxie alimentaire, peut étendre considérablement le champ de l'allergie dans l'étude des syndromes articulaires chroniques.

B. — Accidents articulaires de la chimiothérapie.

Les manifestations articulaires provoquées par des agents chimiques divers et décrites par TZANCK sous le nom de « Rhumatismes de la chimiothérapie », constituent un deuxième groupe d'arguments : ces accidents relèvent en effet de phénomènes de sensibilisation, « d'intolérance » (TZANCK).

Ces syndromes articulaires ne présentent cliniquement rien de pathognomonique : il s'agit soit d'hydarthroses, soit de polyarthralgies simples ou avec fièvre, rappelant dans ce cas la maladie de Bouillaud, mais sans localisation cardiaque. Il faut noter leur début brutal, leur variabilité, leur allure fluxionnaire, le fait qu'ils sont indépendants du produit employé ainsi que de la dose utilisée, qu'ils apparaissent après une incubation et peuvent être accompagnés de manifestations cutanées ou viscérales. Quant aux médicaments responsables, ils sont très variés : arsenic, bismuth, mercure, or, barbituriques...

TZANCK repousse l'idée d'une origine infectieuse, qui en ferait des poussées de rhumatisme articulaire aigu déclenchées par la

chimiothérapie, exemple de biotropisme ; de même l'origine toxique doit être rejetée ; il s'agit « d'intolérance individuelle se développant sur un terrain prédisposé ».

Il souligne, dans le mécanisme de la crise articulaire, l'importance de la perturbation neuro-végétative, qui l'apparente à l'urticaire ou à l'érythème si fréquemment associés. Très justement, il rapproche ces faits des arthropathies protéiniques et de certaines formes de polyarthrites infectieuses, celles que l'on désigne sous le nom équivoque de « pseudo-rhumatismes infectieux ».

On en arrive ainsi à reprendre le problème de la maladie de Bouillaud, qui représenterait soit une simple réaction articulaire à des réactogènes multiples, soit une maladie infectieuse spécifique, dont le virus inconnu déterminerait des réactions articulaires à la manière de n'importe quel réactogène protéinique ou chimique. TZANCK et ses collaborateurs résument ainsi leur opinion : « Tous les symptômes articulaires du type « rhumatismal aigu » sont des réactions d'intolérance articulaire... Tantôt la réaction articulaire est déclenchée par un facteur exogène net et l'on peut parler de rhumatisme sérique, protéinique, chimiothérapique ou pseudo-infectieux. Tantôt elle survient inopinément, sans cause apparente, elle réalise alors la maladie de Bouillaud dont le facteur déclenchant est peut-être un virus spécifique jouant le rôle de réactogène, mais à laquelle les cardiopathies confèrent une allure clinique bien spéciale et bien autonome ».

C. — Association et parenté avec des syndromes allergiques.

Il existe une série de cas dans lesquels, sans qu'on puisse découvrir une étiologie précise comme dans les précédents, la coexistence ou l'alternance de syndromes allergiques démontre l'intervention de phénomènes de sensibilisation.

C'est ainsi que BAUER, en 1923, rapporte sous le nom de « *rhumatisme anaphylactoïde* » trois observations dans lesquelles aux fluxions articulaires s'associaient diverses manifestations ;

asthme, migraine, eczéma, érythème noueux... Il insiste sur l'existence d'une prédisposition constitutionnelle ou acquise, localisant sur les jointures les phénomènes anaphylactiques et vante, dans ces cas, les heureux résultats de la médication de choc.

Dans le même ordre d'idée, GIRBAL signale chez plusieurs malades l'association d'*asthme et de rhumatisme articulaire aigu* : il fait remarquer la similitude des tissus atteints, synoviale et tissu pulmonaire, qui font partie du système réticulo-endothélial et sur lesquels le sympathique exerce une même action vasomotrice et sécrétoire. Il aurait même obtenu des succès dans les deux ordres d'accidents, par le salicylate de soude, qui agirait, d'après lui, à la fois comme médicament spécifique et comme agent de choc. HARKAVY et HEBALD ont également observé chez neuf asthmatiques, des fluxions articulaires du type migrateur, atteignant plusieurs articulations et évoluant par crises, pendant deux à trois ans au total : ils y voient l'expression d'une réaction articulaire allergique.

Depuis très longtemps, on avait signalé ces associations de diverses affections relevant, disait-on, d'une même diathèse : l'arthritisme expliquait ainsi la succession chez un même individu de manifestations articulaires, goutteuses, cutanées, lithiasiques, bronchitiques... Cette ancienne conception, reposant sur l'observation clinique, traduit l'existence de liens indiscutables, mais mal définis, entre différentes manifestations d'une hypersensibilité de l'organisme. SEDILLOT, qui adapte hardiment les vieilles doctrines aux conceptions les plus modernes de la biologie, explique de la façon suivante les affections articulaires : l'arthritisme a pour cause essentielle l'insuffisance fonctionnelle du foie, qui laisse persister dans le sang un taux trop élevé de résidus azotés dangereux ; il en résulte, entre autres conséquences, la formation de floculats, à la suite de perturbations brusques, de chocs — l'organisme s'efforce alors de s'en débarrasser : les monocytes entraînent ces floculats soit en divers points du revêtement externe ou interne, soit au niveau des synoviales articulaires, d'où le rhumatisme articulaire aigu, maladie dia-

thésique. Plus tard, les crises ne sont plus libératrices et les flocculats, véhiculés par les monocytes, s'agglomèrent dans les synoviales : ce sont les polyarthrites chroniques.

Une des questions les plus controversées que soulèvent ces faits, est celle des rapports entre *syndromes articulaires chroniques et goutte*. La question est devenue surtout très embrouillée, du fait de l'utilisation abusive de termes mal définis : « Il est regrettable que l'on ait trop de tendance à abuser de la dénomination de « goutteuse » ou de la dénomination plus souvent encore employée de « rhumatismale » pour désigner des troubles douloureux que rien n'explique. Sous la plume de certains auteurs, ces deux termes « goutte » et « rhumatisme » semblent devenus synonymes. » (RIMBAUD et ANSELME-MARTIN, *Rapport au Congrès de Vittel*, 1935, p. 151). Sans vouloir rappeler toutes les discussions créées par le problème des polyarthrites goutteuses, disons que deux opinions principales s'affrontent. D'une part l'opinion dualiste, la plus répandue, conforme à celle de CHARCOT : il s'agirait de deux affections différentes qui peuvent être associées chez le même malade, mais évoluent indépendamment l'une de l'autre. D'autre part l'opinion de quelques auteurs (BESNIER ; TEISSIER et ROQUE ; LÉRI), qui admettent l'interdépendance des deux sortes de manifestations. WEIL et POLAK, dans leur rapport au Congrès de Vittel, résument nettement cette conception en disant : « Le rhumatisme goutteux est le rhumatisme dont la goutte est la cause... Opposer goutte et rhumatisme, c'est opposer une maladie à un mot, une entité à des expressions morbides, donc comparer des choses qui ne sont pas comparables. »

Cette dernière opinion est en faveur de la théorie allergique des syndromes articulaires : on sait en effet que le rôle de la sensibilisation est admis dans la goutte par de nombreux auteurs (PASTEUR VALLÉRY-RADOT et MAURIC : goutte et allergie, *Congrès de Vittel*). On voit donc que des phénomènes allergiques peuvent être à l'origine d'affections articulaires chroniques.

2) ARGUMENTS BIOLOGIQUES.

Nous avons décrit, dans l'étude des arthropathies protéiniques, la curieuse observation de BEZANÇON, WEIL, et DE GENNES qui, chez un pleurétique ancien goutteux, voyaient se réaliser après chaque thoracentèse des polyarthralgies fébriles par suite de la pénétration spontanée, à travers l'orifice de ponction, de liquide pleural dans le tissu sous-cutané. Ils ont constaté de plus que l'injection intradermique des protéines du liquide pleural donnait une réaction positive, alors que les intradermo-réactions témoins demeuraient négatives.

Nous avons d'autre part indiqué comment LOEPER et DEGOS, dans le rhumatisme articulaire aigu, utilisaient la cuti-réaction pour déterminer le microbe à l'égard duquel le malade était sensibilisé, et préparaient ainsi des vaccins mono ou polymicrobiens, qu'ils injectaient ensuite par voie sous-cutanée.

TURNBULL dès 1924, KAISER et LOEBEL en 1928 avaient entrepris l'étude des tests cutanés chez les malades porteurs d'arthrites et affirmaient, d'après la fréquence des réactions positives observées, le rôle de l'allergie dans leur pathogénie.

En 1935, GUDZENT étudie sur une vaste échelle, les intradermo-réactions chez les malades présentant des syndromes articulaires : il utilise les protéines les plus diverses, microbiennes ou alimentaires (albumines de céréales, viandes, poissons, lait...). Il obtient ainsi sur trois cents malades, deux cent soixante-dix-neuf réactions positives alors que chez soixante et onze sujets normaux, il n'enregistre que huit réactions positives. Il conclut : « Mes recherches ont eu pour résultat de montrer que les rhumatisants, comme aussi les goutteux, peuvent, par des tests appliqués suivant ma méthode, révéler en général une allergie pour une albumine hétérogène et même pour plusieurs espèces d'albumines hétérogènes. » Enfin il aurait obtenu de bons résultats par l'emploi d'une thérapeutique « désensibilisante » vis-à-vis de ces facteurs déclenchants.

3) ARGUMENTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

RÖSSLE en 1923 a décrit « l'inflammation hyperergique », qui repose sur la notion d'allergie tissulaire. Chez un animal sensibilisé par l'injection d'une substance étrangère, l'introduction parentérale de celle-ci provoque, dans la région inoculée, une inflammation aseptique. Ces lésions, schématiquement, présentent trois stades : stade d'infiltrat hyperergique, avec nécrose fibroïde, — stade granulomateux, — stade cicatriciel.

GERLACH montre que cette inflammation hyperergique est un phénomène cellulaire, ne nécessitant point la présence d'anticorps dans la circulation.

KLINGE, en 1929, confirme ces notions et les applique au rhumatisme articulaire aigu : le nodule d'Aschoff représente un véritable granulome, qui subit une transformation fibrinoïde. Mais ces lésions n'ont rien de spécifique, car en dehors de la maladie de Bouillaud, l'auteur les retrouve dans diverses infections : elles traduisent seulement une réaction du mésenchyme, véritable manifestation d'anaphylaxie tissulaire ; ce sont des lésions d'hyperergie.

ROULET en 1931, conclut à la suite de ses recherches anatomiques, que l'introduction répétée d'une hétéroprotéine quelconque détermine, dans certaines conditions, une réaction du mésenchyme, sous forme d'exsudation et de prolifération aboutissant à la cicatrization fibrineuse. Ce ne serait donc point une lésion cardiaque initiale qui, comme le pense BEZANÇON, caractériserait le rhumatisme articulaire aigu, mais une atteinte de tout le système mésenchymateux.

L'étude des nodosités rhumatismales (nodosités d'Heberden) montre leur défaut de spécificité et leur identité avec le tophus goutteux, reproduisant lui-même les lésions caractéristiques de l'inflammation allergique, c'est-à-dire les images de nécrose tissulaire entourée d'une réaction inflammatoire du tissu conjonctif (WEIL et DELARUE ; RATHÉRY et CONTE).

Enfin DUVOIR, PICHON et Mlle DE CURSAY ont récemment

étudié les rapports de la maladie de Bouillaud avec les lésions de sursensibilité ; ils notent que le processus histologique de l'allergie réalise, non point une nécrose, mais une « turgescence fibrinoïde » : les fibrilles conjonctives sont dilacérées par la substance fibrinoïde.

4) ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX.

Enfin l'existence de syndromes articulaires de nature allergique est prouvée par l'expérimentation, qui permet de réaliser des arthrites d'origine protéinique.

En Allemagne, KLINGE en 1927, injecte à un lapin du sérum de cheval par voie sous-cutanée, puis, après un certain temps, il introduit une petite quantité de sérum équin dans le genou de ce lapin. Si le lapin a été préparé par une seule injection à dose forte, on observe, lors de la réinjection articulaire, une inflammation brutale pseudo-phlegmoneuse ; si au contraire les injections préparantes ont été faites à doses minimales et répétées, l'inflammation obtenue est atténuée. Par la répétition des injections, l'auteur a pu réaliser les lésions typiques de l'arthrite déformante ; il a également noté une réaction inflammatoire de tout le tissu mésenchymateux. A signaler enfin que chez le lapin neuf, l'injection intra-articulaire de sérum ne donne aucun résultat.

En Italie, CHINI et MAGRASSI en 1932, observent des faits comparables. Ils injectent de petites doses de sérum de cheval dans l'articulation d'un lapin ; quatre à sept jours après, ils font une injection intraveineuse de sérum et voient apparaître, non seulement dans l'articulation injectée, mais aussi dans d'autres jointures, des lésions synoviales d'ordre allergique (prolifération mono-histiocytaire). Si l'on adjoint au sérum injecté dans l'articulation une petite quantité d'acide urique, les lésions sont bien plus évidentes.

GUDZENT réalise des lésions articulaires comparables à celles de KLINGE, chez des animaux sensibilisés non seulement avec

des sérums hétérogènes, mais aussi avec des protéines alimentaires.

En somme ces expériences prouvent la réalité des lésions articulaires d'ordre allergique, c'est-à-dire présentant les caractères anatomo-pathologiques des lésions d'hypersensibilité et obtenues à la faveur d'une sensibilisation préalable indispensable ; elles peuvent réaliser différents types d'arthrites : arthrites aiguës, phlegmoneuses ou atténuées, et arthrites chroniques.

II. — Mécanisme d'action de l'hypersensibilité :

Rôle du système nerveux végétatif.

On voit donc que de nombreux arguments peuvent être réunis en faveur du rôle de la sensibilisation dans les syndromes articulaires. Il convient maintenant de se demander comment les phénomènes d'hypersensibilité interviennent pour engendrer les accidents articulaires.

A la faveur de la sensibilisation, il se produit des chocs qui déterminent des réactions articulaires ; c'est par l'intermédiaire du système nerveux végétatif que l'allergie et les chocs qu'elle conditionne, retentissent sur les articulations. Deux sortes de faits le démontrent : d'une part ceux qui prouvent l'action du choc sur le système neuro-végétatif — d'autre part ceux qui révèlent le rôle des perturbations végétatives dans les syndromes articulaires.

I) LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF DANS LE CHOC ET L'HYPERSENSIBILITÉ.

On sait depuis longtemps que les symptômes cliniques et les modifications biologiques des diverses variétés de chocs, traduisent des perturbations du système nerveux végétatif ; on

connaît en particulier l'importance des phénomènes vaso-moteurs : nous avons étudié ces notions, au début de ce travail, dans une revue générale sur le choc. Comme l'a écrit TINEL, le choc apparaît « comme un excitant spécifique du système organo-végétatif ». Il s'agit d'ailleurs d'une action réciproque et on sait que l'état de ce système influence les réactions de choc.

Les expériences récentes de REILLY, RIVALIER et leurs collaborateurs démontrent remarquablement le rôle prépondérant du système de la vie végétative dans les réactions d'hypersensibilité. Toutes les modifications traduisant ces réactions peuvent être reproduites expérimentalement par irritation portant sur les éléments neuro-végétatifs, comme l'ont réalisé ces auteurs en agissant sur les nerfs splanchniques du cobaye. Ils étudient ainsi successivement les effets des injections dites préparante et déchainante, dans l'anaphylaxie sérique ; ceux des injections d'antigènes spécifiques et non spécifiques chez les animaux en état d'allergie. Ils concluent de leurs recherches que le système nerveux végétatif, devenu plus vulnérable chez certains sujets sensibilisés, conditionne par ses réactions les manifestations d'hypersensibilité. Il en résulte, entre autres conséquences, « qu'aucune opinion ne peut être formulée à priori sur le caractère favorable ou fâcheux du processus allergique, car ce serait imposer à un phénomène biologique une finalité à laquelle il échappe ». Enfin la bactériothérapie, qui agit grâce à l'allergie créée dans l'organisme par l'infection, « ne modifie l'évolution des foyers infectieux qu'à la faveur d'une irritation des éléments sympathiques circonvoisins ».

2) LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF DANS LES SYNDROMES ARTICULAIRES.

Du point de vue symptomatique, l'importance des perturbations végétatives est incontestable : dans toute variété d'arthrite, elles peuvent conditionner, comme l'indique MERKLEN, trois ordres

de manifestations : troubles trophiques, troubles du tonus musculaire, troubles vaso-moteurs.

D'autre part, le système nerveux végétatif peut, par les troubles vaso-moteurs qu'il conditionne, être à l'origine de lésions osseuses. On connaît, depuis les travaux de POLICARD, le rôle de la circulation dans la physiologie du tissu osseux. La stase dans un territoire osseux engendre une tendance à l'œdème, à la formation de nouvelles travées osseuses, à l'augmentation des anciennes ; l'activation de la circulation provoque au contraire la raréfaction osseuse. On conçoit donc que des perturbations vaso-motrices puissent provoquer non seulement des symptômes fluxionnaires passagers, ce qui est évident, mais aussi, si elles sont répétées, des lésions anatomiques. WOKENBERG a montré que des lésions des vaisseaux articulaires peuvent créer les désordres des arthrites chroniques ; or, le choc est capable d'engendrer des lésions dégénératives des artérioles, comme l'a observé BOUGHTON à la suite d'injections répétées de protéines étrangères chez le cobaye.

Par ailleurs, MAY a décrit le « *rhumatisme chronique vaso-moteur* », dont il a individualisé l'allure clinique : il se caractériserait surtout par la localisation aux extrémités (acrorhumatisme), la symétrie, l'évolution par poussées, le peu d'importance relative des déformations et de l'ankylose. Il s'observe dans une série d'affections qui ont pour caractère commun une perturbation du système nerveux vaso-moteur : ecto-sympathoses, troubles ovariens, poussées congestives diverses... par exemple, suivant la très jolie formule de MAY, « l'arthrite chronique de la ménopause... c'est la bouffée de chaleur des épiphyses ».

D'un autre côté, si certaines formes d'arthrites chroniques revêtent une allure clinique qui permet de les classer dans les « rhumatismes vaso-moteurs », d'autres présentent une symptomatologie qui fait songer invinciblement à une affection du système nerveux central : c'est le cas de la *polyarthrite déformante progressive du type Charcot*. La distribution symétrique des désordres articulaires — le début par les extrémités — l'évolution désespérément chronique — l'existence presque constante d'une

amyotrophie importante et de troubles trophiques cutanés — l'association très fréquente de modifications des réflexes tendineux, le plus souvent exagérés, et la possibilité d'un signe de Babinski, tous ces faits constituent un ensemble d'arguments qui, pour mon maître le professeur RIMBAUD, justifient l'hypothèse d'une origine nerveuse centrale de ces syndromes. D'autre part on connaît l'association possible de polyarthrites chroniques déformantes avec le syndrome de Parkinson dont les lésions nerveuses, actuellement connues, siègent essentiellement dans le corps strié et le locus niger de Semmering. Il est fort vraisemblable que ces troubles articulaires et trophiques ont, comme le syndrome parkinsonien lui-même, une origine centrale. Ne peut-on admettre en définitive, que ces polyarthrites, véritables « dystrophies articulaires d'ordre neurologique » (L. RIMBAUD), relèvent de lésions des centres du système nerveux végétatif ? On sait que les recherches modernes ont montré l'existence de centres sous-corticaux neuro-végétatifs, siégeant dans la région thalamique, sous-thalamique et probablement dans les corps striés : dans ces derniers, on ne connaît pas de centres végétatifs individualisés, mais le rôle de ces formations dans le système végétatif est admis en raison de leurs connexions et des constatations expérimentales et pathologiques.

Ces notions sur le rôle du système sympathique permettent d'autre part de comprendre le mécanisme d'action de certaines thérapeutiques articulaires, agissant directement ou indirectement sur le système végétatif et confirmant, par leurs succès, l'importance de ce système dans la physiopathologie des syndromes articulaires.

Le mécanisme d'action de la *parathyroïdectomie* dans les polyarthrites ankylosantes est particulièrement démonstratif à cet égard. La notion qui a conduit à cette intervention est la constatation d'une hypercalcémie, au cours de ces syndromes articulaires chroniques. On a effectivement obtenu, par extirpation des parathyroïdes ou même par simple ligature d'une artère thyroïdienne inférieure, des améliorations nettes et le retour de

la calcémie à la normale ; d'où la doctrine d'OPPEL : la polyarthrite ankylosante relève du syndrome d'hyperparathyroïdisme.

Mais si on pénètre dans le détail des améliorations observées, on est frappé, comme le remarque MOURIQUAND, par la rapidité de ces modifications : c'est quelques heures après l'intervention que se manifestent la sédation de la douleur et la diminution de la contracture. Un pareil changement évoque irrésistiblement l'idée d'une action nerveuse sympathique. D'un autre côté, on a le plus souvent trouvé à l'examen anatomique du fragment extirpé, une parathyroïde normale ; parfois même, l'examen ne révélait pas trace de tissu parathyroïdien, et cependant l'amélioration s'était produite. Bien plus, par injections répétées d'extraits parathyroïdiens, certains auteurs (WEISSENBACH, FRANÇON, PERLES et SEIDMANN : 1930) ont pu enregistrer des améliorations dans des cas de polyarthrites chroniques déformantes. Des recherches plus précises ont montré que l'hypercalcémie était relativement rare dans les polyarthrites chroniques. Enfin, l'hypocalcémie post-opératoire se révèle inconstante, sans rapport évident avec l'amélioration clinique, et surtout susceptible de se réaliser sous de nombreuses influences autres que la parathyroïdectomie.

Aussi la plupart des auteurs refusent-ils toute spécificité aux « opérations parathyroïdiennes », dont les succès s'expliqueraient par une action sur le système neuro-végétatif. Certains mêmes vont jusqu'à se demander s'il ne s'agirait pas d'un simple effet protéinothérapique, dû à la résorption de sang et de sucs tissulaires : on a effectivement noté des améliorations après des interventions chirurgicales banales chez les polyarthritiques. Il était intéressant de rappeler cette évolution curieuse d'une conception pathogénique fondée sur la thérapeutique et qui nous ramène, par un chemin détourné, à l'importance du sympathique dans les déterminations articulaires.

Ces notions constituent également le point de départ des essais thérapeutiques, utilisant les *injections locales de substances anesthésiantes*, non seulement dans les formes traumatiques, mais

aussi dans les diverses arthrites spontanées. Les travaux de LERICHE, d'ALBERT montrant la riche innervation des tissus articulaires et surtout périarticulaires, permettaient de penser que l'irritation, traumatique ou spontanée, de ces nombreuses terminaisons sensibles, pouvait déclencher des troubles vasomoteurs et des contractures réflexes. LERICHE a pu écrire : « Quand une articulation est douloureuse du fait d'une arthrite chronique avec lésions osseuses et synoviales, avec gonflement des gaines périarticulaires, comme dans certains rhumatismes chroniques ou subaigus, et que l'impotence est grande, la section du sympathique au niveau convenable est suivie en quelques heures d'une disparition complète des douleurs et d'un retour à la motilité. »

Effectivement des observations (PANGOT ; SCHULMANN et BENASSY ; COSTE ; WEIL ; WEISSENBAACH et GILBERT-DREYFUS) confirmèrent cette conception, et montrèrent, après injections locales de novocaïne, de soudaines et remarquables améliorations dans certaines variétés d'arthrites et surtout de périarthrites chroniques.

Enfin, ces considérations permettent d'envisager dans le mode d'action de la thérapeutique de choc, le rôle important des modifications neuro-végétatives locales, périarticulaires, sur lesquelles nous reviendrons. Les succès des médications de choc dans les syndromes articulaires apportent d'autre part une confirmation indirecte aux conceptions que nous venons d'exposer.

III. — Conceptions actuelles du rôle de l'hypersensibilité et du choc dans les syndromes articulaires.

La synoviale articulaire est une dépendance du tissu conjonctif et obéit aux mêmes lois de pathologie générale que lui :

1) *Loi de de Jong, Landouzy, Bernard* : Ce sont les infections et les intoxications atténuées qui frappent de préférence le tissu conjonctif et ses annexes.

2) *Loi de Landouzy, Gougerot et Salin* : Lorsqu'une articulation a été frappée par une poussée rhumatismale, elle reste sensibilisée à l'introduction de l'agent infectieux.

3) *Loi de la non spécificité de la réaction de Duvernay* : Pour une cause sensibilisante, il peut y avoir de multiples causes déchainantes.

Le rhumatisme articulaire aigu.

Dès 1926, BEZANÇON et WEIL considèrent la maladie de Bouillaud comme une cardiopathie chronique à poussées successives sur le système séreux, les manifestations articulaires relevant de phénomènes de sensibilisation et le salicylate de soude agissant comme anti-allergique : cette théorie rend compte de l'opposition entre la fugacité des accidents articulaires et la permanence des lésions cardiaques d'une part — l'efficacité du salicylate sur les symptômes articulaires et son effet douteux sur l'endocarde d'autre part.

D'autres auteurs vont plus loin et pensent que le rhumatisme articulaire aigu représente non point une entité morbide, mais un syndrome clinique traduisant une anaphylaxie des séreuses, antérieurement sensibilisées par diverses toxines microbiennes, en particulier streptococciques (JENKINS ; ROIBASI ; LOEPER et DEGOS). GRENET et PELLISSIER croient au contraire qu'on ne saurait admettre tout au plus qu'une allergie spécifique, du fait des caractères tranchés des manifestations articulaires rhumatismales. TZANCK, dans ses recherches sur l'intolérance, a repris l'étude de la maladie de Bouillaud, dont les manifestations articulaires sont pour lui de nature réactionnelle.

Pour le rhumatisme articulaire aigu, la notion d'allergie gagne donc actuellement beaucoup de terrain. Elle ne s'oppose d'ailleurs en aucune façon à ce qu'on admette une spécificité pour cette maladie et il semble bien que l'opinion la plus plausible est celle qui reconnaît l'existence d'un virus spécifique, d'ailleurs inconnu, jouant le rôle d'antigène, de réactogène, et engendrant des réactions du système mésenchymateux, en particulier de

l'endocarde et des tissus articulaires. Il s'agit donc d'une « maladie » à laquelle des caractères bien tranchés permettent d'appliquer le terme de *rhumatisme*, à l'exclusion de toute autre affection articulaire.

Les syndromes articulaires.

Pour certains, le facteur allergique s'impose (maladie du sérum, syndromes protéiniques, accidents articulaires de la chimiothérapie) ; pour les arthrites infectieuses, la notion de sensibilisation est moins solidement établie. Cependant on peut supposer que « le germe microbien lui-même et ses toxines jouent le rôle de réactogènes banaux et déterminent au même titre qu'une substance protéinique ou chimique une réponse articulaire » (TZANCK). Si l'on admet cette conception, il faut voir dans les symptômes des maladies infectieuses, non point des « lésions subies par le sujet, mais des manifestations réactionnelles ». Ces notions encore hypothétiques, ont l'avantage de s'accorder avec de multiples faits d'observation, en particulier d'ordre thérapeutique : elles permettraient de concilier avec les anciennes théories, exaltant le rôle du terrain, les doctrines modernes nées des découvertes pastoriennes.

Enfin, pour les syndromes articulaires chroniques, le problème demeure en grande partie intact. Cependant là encore, la théorie allergique trouve de solides arguments, cliniques, expérimentaux et thérapeutiques.

Pour expliquer ces syndromes, il faut admettre à l'origine une *sensibilisation* par un antigène quelconque. Cette sensibilisation survient avec beaucoup plus de facilité chez certains individus présentant une instabilité humorale, héréditaire ou acquise, qui les faisait ranger autrefois dans le groupe des diathésiques, en particulier des arthritiques. Il faut savoir que cette sensibilisation, d'abord probablement spécifique vis-à-vis de l'antigène responsable, tend à devenir de plus en plus étendue et finit par s'adresser aux agents les plus divers : alimentaires, bactériens, chimiques et physiques. DUVERNAY exprime d'une manière sai-

sisante cette conception : « Lorsque pour des raisons diverses, nous étiquetons un rhumatisme chronique : tuberculeux, gonococcique ou endocrinien, nous pouvons affirmer seulement que l'infection sensibilisatrice a été due au bacille de Koch, au gonocoque ou à un poison endocrinien. En réalité, une fois les premières sensibilisations articulaires produites, les réactions n'ont plus rien de spécifique et peuvent être déterminées par les causes les plus banales. »

Le contact répété avec un antigène spécifique au début, puis avec des antigènes très variés dans la suite, réalise progressivement, à la faveur *des chocs* ainsi provoqués, des altérations articulaires, dont la possibilité est prouvée par l'expérimentation. Dans la réalisation des petits chocs répétés et des lésions qu'ils engendrent, *le système nerveux végétatif* intervient d'une manière prépondérante. LUMIÈRE confirme cette conception : il pense que les arthrites chroniques relèvent en grande majorité de désordres colloïdaux, caractérisés par des floculations plasmatiques, produites sous l'influence d'infections, d'intoxications, de dysfonctions organiques ou endocriniennes, à la faveur d'un état de sensibilisation anaphylactique ou d'instabilité humorale.

On arrive ainsi, si l'on admet pareille conception, à rendre toute sa valeur à la vieille doctrine qui faisait du terrain le fait essentiel, pour reléguer au second plan les facteurs extrinsèques. Ces derniers sont certes indispensables à la réalisation de la maladie, mais il ne faut point leur attribuer une action inéluctable, ni une spécificité absolue.

Il semble impossible, à l'heure actuelle, de résoudre le problème des affections articulaires, mais *la théorie allergique* constitue tout au moins un fil conducteur, qui permet d'expliquer beaucoup de faits. On ne saurait évidemment croire résolu le problème par une théorie, même en accord avec de nombreux faits ; il faut toujours, lorsqu'on défend une thèse, même si elle paraît très logique, se remémorer la phrase de H. POINCARÉ : « Les théories ne durent qu'un jour et les ruines s'accumulent sur les ruines : un jour, elles naissent ; le lendemain, elles sont à la mode ; le surlendemain, elles sont classiques ; le

troisième jour, elles sont surannées et le quatrième, elles sont oubliées. »

Cependant la théorie allergique aura son utilité si elle met un peu d'ordre dans le domaine des affections articulaires et si elle fournit d'utiles directives thérapeutiques : les paroles rapportées ci-dessus peuvent en effet être utilement complétées par celles de A. LUMIÈRE : « La théorie est un moyen et non un but ; se priver de son concours, c'est perdre gratuitement l'un des plus précieux instruments de la recherche scientifique. »

Il faut certes opposer les syndromes d'arthrites aiguës et de polyarthrites chroniques par exemple, mais le fait que le tissu articulaire est dans les deux cas atteint, crée cependant un lien entre les deux syndromes : on trouve précisément dans la théorie allergique une manière de concevoir ce lien, tout en expliquant les oppositions qui creusent un fossé entre ces deux ordres de faits. Le tissu articulaire, avec son extrême aptitude à la sensibilisation, joue son rôle dans les deux cas, mais la part respective des deux facteurs, extrinsèque et intrinsèque, est fort différente. Si l'on voulait schématiser les faits en une formule un peu simpliste, on dirait : tout le monde peut faire une arthrite aiguë, mais tout le monde ne peut pas faire une polyarthrite chronique. Dans le premier cas, le facteur extrinsèque, très souvent infectieux, est nettement prépondérant ; dans le second cas le facteur intrinsèque, le terrain, soit général, humoral, soit local, articulaire, joue au contraire le principal rôle.

Seule, parmi les syndromes articulaires aigus, la maladie de Bouillaud occupe une place à part, nous l'avons vu, précisément parce que dans ce cas, il semble bien que le facteur allergique joue un rôle prépondérant.

On peut trouver d'autre part, dans cette conception moderne de la sensibilisation, l'explication de la vogue du terme de « rhumatisme », que FOURNIER a fait triompher en 1867. On doit, nous le rappelons, strictement réserver l'épithète de rhumatismale, aux manifestations articulaires et extra-articulaires de la maladie de Bouillaud ; elles répondent seules aux caractères fluxionnaires que souligne ce terme (*ρευμα*). Il serait souhaitable

de voir disparaître l'habitude d'appliquer cette dénomination à tout faire aux syndromes articulaires chroniques, car elle ne peut que contribuer à accroître la confusion qui règne dans ce groupe.

Mais si cette expression a persisté si longtemps, si maintenant encore il est difficile d'éviter son emploi, c'est précisément parce qu'elle répond à une relation certaine, que les anciens cliniciens avaient parfaitement notée, entre rhumatisme articulaire aigu et syndromes articulaires chroniques. Cette relation, on peut l'expliquer par la théorie allergique. Les phénomènes de sensibilisation interviennent dans l'un et l'autre cas : dans le rhumatisme articulaire aigu, c'est sans doute un virus spécifique qui conditionne les réactions allergiques articulaires ; dans les syndromes polyarticulaires chroniques, les poussées fluxionnaires relèvent vraisemblablement du même mécanisme de choc, mais ici c'est le terrain de sensibilisation qui permet à de multiples agents de provoquer ces désordres et qui les localise sur les articulations. Dans un cas, c'est surtout la nature du réactogène qui importe ; dans l'autre, c'est essentiellement l'hypersensibilité, générale ou articulaire, de l'organisme, qui joue le rôle primordial. C'est ainsi que la vieille notion de terrain a été rajeunie et complétée par la conception moderne de l'allergie, et par la connaissance du rôle du système nerveux végétatif dans les phénomènes de sensibilisation et dans les manifestations articulaires.

D'ailleurs cette conception s'étend plus généralement à d'autres maladies chroniques, dont un grand nombre, d'après DANYSZ par exemple, relèvent non de l'action directe d'un toxique ou d'un microbe, mais de la réaction de l'organisme à un antigène, souvent inoffensif par sa nature ; elles doivent être considérées comme les manifestations d'un « état d'hypersensibilité anaphylactique chronique », qui a pour origine le passage de protéines microbiennes ou alimentaires de l'intestin dans le sang. De même BIELING pense que, dans un organisme sensibilisé, l'introduction répétée d'un antigène détermine des affections réactionnelles chroniques, indépendantes de la nature de l'agent pathogène qui a provoqué la sensibilisation et la réaction.

IV. — La théorie de la sensibilisation et le traitement de choc des syndromes articulaires.

Cette étude pathogénique présente un grand intérêt pour la compréhension du mécanisme des effets thérapeutiques du choc dans les syndromes articulaires et le rhumatisme articulaire aigu. Elle permet également de déduire les indications principales de la thérapeutique de choc.

On peut reconnaître à toute médication de choc, en dehors des effets généraux étudiés dans le chapitre premier, deux mécanismes d'action particuliers dans les syndromes articulaires : ou bien on espère réaliser une *désensibilisation*, qui fera cesser les accidents en modifiant le terrain — ou bien on essaye de provoquer un *bouleversement humoral* agissant, en particulier par l'intermédiaire du système neuro-végétatif, sur les articulations. Le premier mécanisme semble fort peu probable : on sait d'ailleurs que la possibilité d'une désensibilisation véritable, c'est-à-dire définitive, a été niée par de nombreux auteurs. Au contraire, la nature des résultats obtenus par le choc plaide nettement en faveur de la seconde hypothèse.

De même que les apports répétés d'un ou de plusieurs antigènes, microbiens, protéiques, alimentaires, médicamenteux... peuvent engendrer, par chocs agissant sur le sympathique, des accidents articulaires du type réactionnel, de même des chocs délibérément provoqués dans un but thérapeutique, peuvent, par perturbations neuro-végétatives, déclencher une réaction favorable. Cette réaction représente une véritable crise, qui guérit parfois en quelques heures des accidents articulaires aigus. Dans les formes subaiguës ou chroniques, le choc produit les mêmes effets, mais, comme il s'agit de lésions organisées, l'amélioration clinique est beaucoup moins importante ou bien si elle est remarquable, elle se révèle souvent transitoire : s'il s'agit de désensibilisation, elle est à tout le moins passagère.

Par conséquent, l'aptitude à réagir du tissu articulaire, sa « réactivité » peut, suivant les cas, être nuisible et créer des lésions, ou bien favorable et engendrer des guérisons, lorsqu'on la met en jeu par la thérapeutique de choc. Les conditions qui régissent ces modalités, demeurent encore tout à fait obscures. Quoiqu'il en soit, les articulations réagissent au choc d'une manière toute spéciale, et la médication de choc acquiert, dans leurs affections, une valeur particulière, comme d'ailleurs dans les maladies de certains tissus également sensibles, la peau par exemple. Le rôle important de la sensibilisation dans les syndromes articulaires constitue une base logique de la thérapeutique de choc.

Si le choc peut être utilisé dans toute affection articulaire, il comporte cependant des indications spéciales d'une part dans les formes aiguës et subaiguës, où les accidents cèdent plus facilement au bouleversement colloïdoclasique, d'autre part dans les formes où l'élément allergique semble prépondérant. C'est ainsi que, parmi les syndromes chroniques, ce sont avant tout les arthrites qui bénéficient de cette médication, et plus particulièrement certaines d'entre elles; comme les polyarthrites goutteuses. Enfin le rhumatisme articulaire aigu dans ses formes salicylo-résistantes peut fournir de très heureux résultats à la méthode, parce que le rôle de l'allergie est prépondérant dans la constitution des manifestations articulaires rhumatismales.

CINQUIÈME PARTIE

MODALITÉS ET INDICATIONS GÉNÉRALES DU CHOC DANS LES SYNDROMES ARTICULAIRES

Il nous a semblé utile, après cette étude analytique, d'envisager dans une étude synthétique rapide, l'ensemble des médications de choc utilisées dans les syndromes articulaires. D'autre part, pour préciser les indications thérapeutiques, nous avons été conduits à étudier sommairement la classification générale de ces syndromes. Enfin ces notions nous ont permis d'assigner au choc la place qu'il doit occuper parmi les médications articulaires.

I. -- Étude synthétique des médications de choc utilisées dans les syndromes articulaires.

A la classification qui nous a permis l'exposé analytique de ces médications, on peut maintenant substituer un groupement général, qui opposera deux grandes modalités thérapeutiques : l'une utilisant un choc intense, l'autre employant un choc atténué.

Or la variété de choc obtenu dépend beaucoup moins de la

nature et de la dose du médicament utilisé que de la voie d'introduction et de la sensibilité du malade. La nature des substances représentait le fondement essentiel de notre précédente classification. Si nous essayons de regrouper les médications de choc suivant le critère que nous indiquions plus haut, c'est-à-dire l'intensité des réactions obtenues, nous allons au contraire appuyer cette nouvelle classification sur les deux autres facteurs : mode d'injection et « réactivité » de l'organisme.

A) LES MÉDICATIONS PROVOQUANT UN CHOC INTENSE.

Les réactions violentes peuvent s'observer dans deux groupes de circonstances : ou bien, quels que soient le malade et le médicament colloïdal ou protéique, la violence du choc est à peu près inéluctable du fait de la voie d'introduction ; ou bien l'intensité des réactions relève, en plus du mode d'injection, de la sensibilisation de l'organisme à l'égard de la substance étrangère introduite.

1) Chocs banaux.

Dans le premier groupe de faits, on peut ranger :

- a) l'injection intraveineuse de métaux colloïdaux et de protéines banales ou microbiennes ;
- b) l'injection intra-articulaire des mêmes substances ;
- c) l'injection intra-urétrale de vaccins ;
- d) l'inoculation de parasites (malariathérapie surtout).

Le choc ainsi réalisé présente les mêmes caractères essentiels : il s'agit d'un choc pyrétogène intense, dont nous avons décrit en détail la symptomatologie clinique et humorale à propos de la dmelcothérapie. La fièvre est sa manifestation primordiale et, par elle, il diffère nettement du choc anaphylactique, dont l'utilisation systématique n'est guère possible en raison des dangers qu'il fait courir au malade. Cependant l'existence d'une crise hémoclasique, certes moins intense que dans le précédent

mais très nette et constante, permet de faire entrer ces médications pyrétothérapeutiques dans la grande classe des chocs.

Par ailleurs, l'intensité et la durée des réactions dans ces chocs pyrétogènes, ne sont point uniformes. Les protéines, sériques ou autres, l'or colloïdal, certains vaccins (T. A. B.) donnent des chocs très violents, dont le retentissement cardio-vasculaire peut provoquer un collapsus dangereux : la possibilité d'accidents restreint donc leur emploi. Au contraire certaines substances, comme le soufre colloïdal, donnent des chocs dont l'intensité n'est point très vive, aux doses habituelles. Enfin d'autres médications possèdent le très grand avantage de provoquer des chocs à la fois intenses, constants et inoffensifs : le vaccin antichancrelleux est le type de ces substances. L'argent colloïdal entre dans le même groupe ; mais on connaît la faible durée de l'élévation thermique engendrée et on sait qu'il peut déterminer des accidents, certes exceptionnels, mais parfois graves. Ces faits justifient la préférence que l'on doit accorder au dmelcos dans la thérapeutique de choc.

2) Chocs spécifiques.

Le choc est ici provoqué par des thérapeutiques que certains jugent spécifiques. Il s'agit parfois d'une *spécificité chimique* ou pharmacodynamique : le soufre colloïdal a longtemps été utilisé, nous l'avons dit, en raison du rôle attribué à la carence soufrée dans les affections articulaires chroniques. Puis on s'aperçut de l'existence d'un choc lorsqu'on l'introduisait par voie intraveineuse et, de plus en plus, on rattache à ce choc les améliorations obtenues, en raison de l'efficacité discutable des autres modes d'introduction du soufre.

Le plus souvent on croit à une *spécificité bactériologique*, immunologique : c'est le cas pour les sérums et vaccins gonococciques, utilisés dans les arthrites blennorragiques. Nous avons indiqué comment les injections de sérums donnaient des chocs tout à fait comparables à ceux des injections de protéines quelconques, dans le cas de l'introduction par voie intraveineuse.

De même l'introduction articulaire du sérum engendre de violentes réactions, cliniquement identiques à celles de l'injection endoveineuse. Or c'est seulement par ces voies, veineuse ou articulaire, que le sérum paraît actif ; d'un autre côté des sérums non spécifiques, introduits de la même manière, participent aux mêmes effets. Ce sont les raisons essentielles qui permettent d'affirmer une action de choc certaine, à côté de laquelle l'action spécifique semble tout au moins secondaire. Pour les vaccins, les mêmes constatations s'imposent : la voie endoveineuse, intra-articulaire et l'introduction par la porte d'entrée déclenchent des chocs violents et souvent curateurs. Les autres modes d'injection paraissent peu actifs.

Peut-être pourrait-on comprendre cette spécificité en admettant que les chocs engendrés sont plus intenses et plus constamment actifs, en raison de l'état allergique de l'organisme à l'égard des substances injectées, avec lesquelles il a déjà été en contact. Cette spécificité d'ordre humoral semble démontrée lorsque le mode d'introduction est moins brutal, mais ici le choc n'est guère plus violent dans un cas que dans l'autre et la brutalité de l'agression suffit à elle seule à engendrer de très vives réactions.

En somme, il y a certainement un effet de choc dans les médications dites spécifiques — on ne peut guère admettre dans leur action une spécificité immunologique — peut-être les réactions provoquées ont-elles une valeur particulière en raison de la sensibilisation préalable de l'organisme injecté.

Il est d'autre part une médication qui doit certainement l'intensité du choc engendré aux deux mécanismes, banal et allergique : la cuti-vaccination par antigènes tuberculeux. En effet, le choc violent qu'elle réalise relève d'une part de l'introduction par le revêtement cutané, d'autre part de l'allergie que présentent la grande majorité des organismes vis-à-vis de la tuberculine.

B) LES MÉDICATIONS PROVOQUANT UN CHOC ATTÉNUÉ.

Les substances utilisées sont en général les mêmes que dans le groupe précédent : l'atténuation des réactions relève du mode d'introduction par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Le choc engendré par l'injection de métaux colloïdaux, de protéines banales ou microbiennes présente toujours une symptomatologie analogue : nous avons longuement décrit les trois groupes de réactions, locales, focales et générales qui le caractérisent. Il s'agit d'ailleurs d'un choc pyrétogène qui ne diffère du précédent que par l'atténuation des symptômes : on y décèle en effet la crise vasculo-sanguine caractéristique.

La distinction que nous avons établie dans la première classe de médications se retrouve ici : il existe aussi une protéinothérapie et une bactériothérapie sous-cutanées dites spécifiques. Nous avons vu que cette spécificité relevait non de propriétés immunologiques, mais très vraisemblablement de phénomènes allergiques, résultant de la sensibilisation du malade : de ce fait les réactions sont plus vives et plus efficaces. Ces considérations s'appliquent à de nombreux cas, très variés et difficilement prévisibles en raison de l'extrême diversité des personnalités biologiques. On pourrait cependant déceler l'allergie, qui conditionne la spécificité d'une médication, en effectuant chez le malade des cuti-réactions avec différentes protéines ou divers vaccins : leur réponse permettrait d'utiliser la ou les protéines à l'égard desquelles le sujet est sensibilisé.

D'autre part on a expliqué par ces notions le mode d'action des sérums et vaccins gonococciques dans les arthrites blennorragiques. Nous avons vu que la question n'était point résolue, car l'existence d'une allergie gonococcique affirmée par les uns, est niée par les autres.

En tout cas, il importe de remarquer que les chocs engendrés par ces médications dites spécifiques, plus vifs que ceux de la protéinothérapie banale, n'atteignent cependant qu'exceptionnellement l'intensité et la valeur curative des chocs du premier groupe.

II. — Classification générale des syndromes articulaires.

Les considérations exposées dans la quatrième partie de ce travail permettent de comprendre quelle sera la valeur de la théorie allergique dans la classification des syndromes articulaires, qu'il importerait de fonder sur des notions étiopathogéniques précises permettant des indications thérapeutiques valables, en particulier pour l'utilisation des médications de choc.

La sensibilisation intervient dans les phénomènes articulaires suivant des modalités que nous avons indiquées plus haut et qui justifient l'opposition fondamentale établie par les cliniciens entre rhumatisme articulaire aigu et arthrites. En réalité le terme d'arthrites tout en se révélant bien préférable à celui de « rhumatisme », est critiquable : nous verrons en effet la distinction que l'on peut établir dans ce groupe entre arthrites proprement dites et arthroses. Aussi serait-il préférable d'opposer : d'une part le *rhumatisme articulaire aigu*, qui est une maladie, la maladie rhumatismale ou maladie de Bouillaud, très vraisemblablement spécifique, en tout cas nettement caractérisée par son allure clinique, par l'existence de localisations cardiaques et par sa sensibilité au salicylate de soude — d'autre part les *syndromes articulaires*, c'est-à-dire une série de groupements anatomo-cliniques qui ne présentent aucune spécificité étiologique, les causes les plus diverses pouvant réaliser la même symptomatologie, et qui constituent de simples modalités réactionnelles dont la diversité s'explique par l'existence ou non d'un terrain spécial.

Dans le groupe des syndromes articulaires, une distinction fondamentale s'impose, justifiée par la clinique et aussi par la pathogénie, si l'on admet les conceptions exposées plus haut sur les phénomènes de sensibilisation : c'est l'opposition entre syndromes articulaires aigus (arthrites aiguës) et syndromes articulaires chroniques. Les variétés subaiguës constitueront évidemment une transition. Si la pathogénie et la clinique constituent des bases solides à cette opposition, les résultats théra-

peutiques le confirment : l'emploi du choc nous a montré la discordance des effets obtenus dans les deux sortes de syndromes. Dans les syndromes chroniques, les médications se heurtent à l'existence de modifications humorales, constitutionnelles ou acquises, qui expliquent le caractère aléatoire et temporaire des améliorations. Dans chacun de ces groupements, des subdivisions s'imposent.

Dans les *syndromes aigus*, il est bon d'envisager d'abord une série de formes anatomo-cliniques ;

d'une part : forme arthralgique,
 forme d'arthrite fluxionnaire,
 forme hydarthrodiale,
 forme pseudo-phlegmoneuse,
 forme suppurée ;

d'autre part : forme mono-articulaire,
 forme oligo-articulaire,
 forme polyarticulaire.

L'association de ces formes se réalise d'ordinaire de telle sorte que les lésions les moins profondes sont aussi les plus étendues : polyarthralgies, polyarthrites..., tandis que les atteintes les plus marquées sont d'habitude localisées : mono-arthrite pseudo-phlegmoneuse. A remarquer que pour les formes aiguës, le terme d'arthrite se justifie, car il s'agit toujours dans ces cas d'une inflammation.

A cette classification anatomo-clinique, se juxtapose un groupement de formes étiologiques, parmi lesquelles trois classes essentielles :

- arthrites infectieuses, gonococciques ou autres ;
- arthrites protéiniques ;
- arthrites de la chimiothérapie.

Dans ces deux derniers groupes, les phénomènes allergiques jouent un rôle essentiel et on pourrait les réunir sous le nom d'arthrites allergiques proprement dites. En effet, nous l'avons

souligné précédemment, à côté de la théorie de la sensibilisation dont le domaine s'étend progressivement à de multiples syndromes articulaires, il existe des faits précis où la nature allergique des arthrites s'impose : c'est le cas des syndromes entrant dans les deux classes précitées.

Cette classification étiologique ne saurait se superposer à la précédente, anatomo-clinique ; cependant des relations habituelles existent entre ces groupements. C'est ainsi que seules les arthrites infectieuses et surtout gonococciques, peuvent réaliser toutes les formes indiquées. Au contraire les arthrites allergiques proprement dites ne se présentent en général que sous la forme de polyarthralgies, de polyarthrites ou d'hydarthroses.

Pour les *syndromes articulaires chroniques*, nombreuses ont été les classifications. Celle de TEISSIER et ROGUE fut longtemps classique ; ils distinguaient trois groupes principaux de faits :

a) le rhumatisme chronique déformant progressif, survenant par l'effet conjugué de deux facteurs : terrain rhumatismal et infection anonyme ;

b) les rhumatismes chroniques d'infection, témoignant de l'association du même terrain rhumatismal avec une infection spécifique ou définie ;

c) les rhumatismes chroniques d'intoxication, dus à l'action d'un toxique quelconque sur le terrain rhumatismal.

Cette classification est nettement insuffisante et les auteurs faisaient jouer, semble-t-il, un rôle trop considérable à l'infection, en particulier au rhumatisme articulaire aigu et à la tuberculose.

WEISSENBACH et FRANÇON en 1928, sans proposer de classification, étudient successivement les multiples facteurs étiologiques et pathogéniques, susceptibles d'intervenir dans les syndromes articulaires chroniques.

En 1930, WEIL distingue :

— l'arthrite, processus inflammatoire à localisation primitivement synoviale ;

— l'ostéo-arthrite, processus dégénératif avec lésions ostéo-cartilagineuses ;

— la périarthrite, liée à l'inflammation des tissus mous péri-articulaires ;

— et la polyarthrite symétrique progressive de Charcot.

A ces formes anatomo-cliniques, l'auteur ajoute un nombre important de formes étiologiques : arthrites mécaniques, infectieuses, d'origine métabolique, endocrinienne, vasculaire, protéinique, par carence. Dans les critères de cette deuxième classification, il envisage donc à la fois les conditions étiologiques et pathogéniques.

En Allemagne, avec STRAUSS surtout, en Angleterre d'autre part, on distingue classiquement deux grandes variétés d'arthrites, infectieuses et dégénératives (« rheumatoid arthritis et osteo-arthritis »). C'est cette distinction que COSTE et LACAPÈRE ont modifiée et complétée pour formuler la classification fondamentale qu'ils apportent en 1931 : les arthrites inflammatoires ou *arthrites* proprement dites, et les ostéo-arthropathies dystrophiques ou *arthroses*. Les arthrites sont essentiellement caractérisées du point de vue étiologique, par la fréquence de leur origine infectieuse ; cliniquement, par leur allure inflammatoire avec gonflement synovial, leur extension souvent polyarticulaire, leur évolution par poussées fluxionnaires aboutissant souvent à l'ankylose. Anatomiquement, elles se distinguent par la prédominance des lésions synoviales : ce sont des arthrosynovites prolifératives ; du point de vue biologique, on note une réaction de sédimentation et une floculation à la résorcine (Vernes) constamment élevées. Dans cette classe se rangent : les mono ou polyarthrites de nature infectieuse connue ou inconnue ; la polyarthrite symétrique progressive, dans laquelle les auteurs admettent à côté de l'infection, d'autres facteurs en particulier d'ordre allergique ; la spondylose rhizomélisque.

Les arthroses s'opposent aux précédentes par l'importance, dans leur étiologie, de toutes les causes de sénescence et des troubles mécaniques ; par leurs caractères cliniques d'affections

déformantes, douloureuses, localisées, avec gros craquements, sans poussées fluxionnaires et sans ankylose véritable. La sédimentation globulaire et la réaction de Vernes-résorcine sont d'ordinaire de valeur peu élevée. Enfin les lésions atteignent surtout d'emblée le cartilage et l'os, entraînant la formation d'ostéophytes et de chondrophytes. Dans ce groupe se rangent les mono-arthrites sèches, les nodosités des phalanges (« rhumatisme noueux »), les spondyloses ostéophytiques.

Il semble donc actuellement qu'on doive considérer sous le nom de syndromes articulaires chroniques une série de formes anatomo-cliniques traduisant l'action sur les tissus articulaires et para-articulaires de *diverses causes infectieuses, hétéro-toxiques et auto-toxiques retentissant essentiellement par l'intermédiaire du système nerveux végétatif, sur les éléments du tissu mésenchymateux, à la faveur d'une sensibilisation d'ordre général, humoral et d'ordre local, tissulaire.*

On ne peut donc accepter une classification univoque de syndromes aussi complexes. *Sur le plan anatomo-clinique, il faut distinguer essentiellement deux grands syndromes d'arthrites et d'arthroses ; ce groupement fondamental peut servir de fil conducteur dans l'étude des diverses formes : localisées, étendues ou généralisées ; algiques, fluxionnaires, ankylosantes ou déformantes. Deux syndromes cliniques tout à fait spéciaux sont à isoler parmi les arthrites : la polyarthrite symétrique déformante du type Charcot et la spondylose rhizomélique.*

Sur le plan étiologique, il importerait de séparer plusieurs formes : infectieuses (gonococciques, syphilitiques, tuberculeuses, rhumatismales...) ; allergiques proprement dites (protéiniques, goutteuses...) ; endocriniennes proprement dites (thyroïdiennes, ovariennes...) ; mécaniques ; d'étiologie complexe ou d'origine indéterminée. Mais la recherche des causes, qui doit être faite très soigneusement, est le plus souvent très difficile : d'une part parce qu'on ne peut pas superposer les formes étiologiques aux formes anatomo-cliniques, ce sont seulement les signes associés, et non les modalités de l'atteinte articulaire, qui fournissent des présomptions plus ou moins fortes sur l'origine du syndrome ;

d'autre part, parce que, si au début, un facteur bien défini a pu intervenir pour léser l'article, ultérieurement le tissu articulaire sensibilisé réagit à de multiples agressions. Aussi la recherche étiologique fournit-elle rarement des notions précises. Il résulte de ces faits que la thérapeutique ne sera que très rarement étiologique, mais surtout pathogénique et parfois même uniquement symptomatique.

III. — Les indications du choc. Sa place parmi les médications articulaires.

La classification que nous venons d'étudier permet de formuler des indications thérapeutiques qui, à leur tour, viennent la justifier. De même le groupement que nous avons établi parmi les médications de choc facilite l'étude des indications générales que nous allons résumer.

Rhumatisme articulaire aigu.

Quel que soit son mode d'action, anti-infectieux, anti-allergique ou relevant d'une spécificité pharmacodynamique, le salicylate de soude doit représenter le médicament de base de la maladie rhumatismale. Dans les formes salicylo-résistantes et indéfiniment récidivantes dès la suppression du salicylate ou par impossibilité d'administrer des doses suffisantes, le choc est indiqué. Les heureux résultats qu'il procure constituent un argument en faveur de la nature allergique du rhumatisme articulaire aigu, hypothèse qui justifiait son emploi. Ces notions expliquent également la possibilité de recrudescences articulaires engendrées par le choc : il s'agit là d'un risque, d'ailleurs assez rare, que l'on est obligé de faire courir au malade, si le salicylate à doses suffisantes demeure inactif. Ces accidents peuvent se produire avec des médications comme l'or, le cuti-vaccin de Poundorf (COSTE), et même avec des agents provoquant des chocs minimes :

soufre, électargol intramusculaire. Nous n'en avons point observé avec le dmelcos, mais notre expérience est trop restreinte pour en éliminer la possibilité. A tout prendre, il semble cependant préférable d'utiliser un choc intense, beaucoup plus fréquemment curateur, si des réactions modérées, quoique d'activité thérapeutique inconstante, peuvent être responsables de tels accidents. Les avantages généraux que nous avons reconnus au vaccin antichancrelleux constituent d'autre part de sérieux arguments en faveur de son emploi dans le rhumatisme articulaire aigu : il faut tenir compte en particulier de la modération de ses effets sur le système circulatoire, dans une maladie dont les localisations cardiaques sont si fréquentes.

Arthrites aiguës et subaiguës.

Deux groupes sont à distinguer, nous l'avons vu :

a) Les *arthrites allergiques proprement dites* (arthropathies protéiniques, accidents de la chimiothérapie...). Dans ce cas, le choc, responsable des phénomènes articulaires, est également capable de les faire disparaître, à la faveur des vives réactions engendrées par la thérapeutique, qui réalise peut-être une désensibilisation, tout au moins temporaire.

b) Les *arthrites infectieuses* : dans ce groupe, nous le rappelons, les phénomènes de sensibilisation jouent un rôle beaucoup plus restreint. Le choc agit surtout par pyrétothérapie banale. L'allergie interviendrait seulement pour accroître l'intensité et l'efficacité des réactions provoquées par les médicaments dits spécifiques dans les complications articulaires de la gonococcie. Dans les arthrites infectieuses d'origine indéterminée, le grand choc pyrétogène représente le meilleur traitement actuel. Le dmelcos, ici encore, est un des moyens les plus indiqués pour le réaliser. Dans les arthrites dont la nature est connue, par exemple les arthrites gonococciques, staphylococciques..., le choc est aussi une excellente médication. Mais, après un traitement d'attaque par le choc, si l'amélioration demeure incomplète, il est

indiqué d'utiliser les médications dites spécifiques : dans les arthrites blennorragiques, le sérum, actif par voie intraveineuse, engendre des réactions très violentes et dangereuses, d'ailleurs incapables, semble-t-il, de compléter l'effet du dmelcos. Il paraît préférable d'employer le vaccin antigonococcique, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse ou intra-urétrale. Les chocs provoqués par ces deux derniers modes d'injection sont très intenses. On peut établir ainsi le schéma du traitement, dans ces syndromes articulaires : dans un *premier temps*, dmelcos, soit seul, soit associé au vaccin sous-cutané ; dans un *deuxième temps*, si nécessaire, vaccin antigonococcique intraveineux ou par la porte d'entrée. Il est bien évident que le *troisième temps* comportera nécessairement, dans les formes pseudo-phlegmo-neuses ou prolongées, l'emploi du massage et de la mobilisation ; parfois la diathermie ou la radiothérapie seront capables de compléter heureusement la guérison. Enfin on ne saurait se priver, dans certaines formes graves, du traitement chirurgical : l'arthrotomie, comme l'indique MONDOR, est dans ces cas une très bonne intervention. Sans en retarder trop longtemps la mise en œuvre, il est cependant légitime d'essayer auparavant les chocs banaux ou spécifiques, qui auront, en tout cas, le grand avantage de résoudre plus ou moins complètement la fluxion articulaire.

Pour les arthrites relevant d'autres infections et généralement moins graves que les précédentes, on peut formuler des indications analogues : le choc est un excellent traitement d'attaque ; le vaccin préparé avec le microbe correspondant peut compléter heureusement ses effets ; la physiothérapie enfin parachève fréquemment la guérison.

Dans tous les cas, la mise en œuvre des moyens destinés à lutter contre l'infection initiale, s'impose : il est intéressant de rappeler à ce propos, le défaut d'activité des chocs, même produits par les sérums et vaccins spécifiques, sur l'urétrite gonococcique. Il est donc indispensable d'employer tous les procédés anti-infectieux habituels pour stériliser le foyer microbien initial : notons d'ailleurs que l'extinction de celui-ci n'est ni nécessaire ni suffisante pour guérir les complications articulaires.

Syndromes articulaires chroniques.

Le rôle de la sensibilisation dans ces syndromes justifie l'emploi des chocs dans leur traitement ; d'autre part l'action pyrétogène des médications de choc exerce une influence, mal précisée, mais indéniable sur les phénomènes articulaires. Une distinction schématique, fondée sur les notions précédemment exposées, peut nous fournir des cadres à cette étude des indications thérapeutiques.

a) *Les syndromes allergiques proprement dits* (arthrites chroniques protéiniques, polyarthrites goutteuses...) sont les variétés qui représentent l'indication majeure du choc qui, dans ces cas, peut avoir un effet de désensibilisation temporaire, par la modification du terrain humoral et articulaire qu'il réalise.

La recherche des réactogènes, extrêmement variables suivant les malades, permet l'utilisation de médications de choc spécifiques, susceptibles de fournir des succès remarquables. Mais dans la majorité des cas, cette détermination se révèle difficile surtout en raison de la multiplication des allergènes après un certain temps d'évolution. Aussi doit-on souvent se contenter de l'emploi de chocs banaux.

Les médications utilisables donnent soit un grand choc soit un choc atténué, nous l'avons vu : les premières sont préférables en raison de l'intensité des réactions, surtout de la fièvre, déterminées. Le vaccin antichancrelleux se révèle supérieur à la plupart des autres médications qui, lorsqu'elles engendrent un choc intense, peuvent offrir des dangers chez des malades présentant souvent un dysfonctionnement hépatique ou rénal, et toujours sensibles à toute réaction vive.

b) *Les syndromes infectieux* : quel que soit le mécanisme d'action des microbes, qui agissent peut-être uniquement à titre de réactogènes, il est certain que les phénomènes allergiques interviennent également dans ce groupe d'arthrites chroniques. Le choc pyrétogène est, comme dans les cas précédents, indiqué ; deux manières de l'utiliser : ou bien employer un choc banal,

ou bien rechercher les microbes responsables et les utiliser à titre d'agents de choc. L'association de ces deux sortes de médications est très fréquemment justifiée ; en particulier, lorsqu'une origine blennorragique a pu être établie, dmelcos et vaccin antigonococcique représentent, comme dans les formes aiguës et subaiguës, une excellente thérapeutique.

c) *Les syndromes de nature indéterminée ou d'étiologie complexe* : le plus souvent l'étiologie demeure imprécise ou se révèle complexe. Dans ces formes, l'essai plus ou moins arbitraire de divers agents de protéinothérapie ou de bactériothérapie peut fournir, après de multiples tâtonnements, des résultats remarquables. D'autre part l'emploi du choc pyrétogène banal que procure le dmelcos est susceptible de provoquer des réactions favorables.

D'une manière générale, quelle que soit l'étiologie, les syndromes d'arthrites constituent des formes beaucoup plus accessibles à l'action du choc que les arthroses ; les syndromes de polyarthrites déformantes progressives sont, parmi les arthrites, les plus rebelles au choc. Il est certain cependant que l'action de la thérapeutique de choc est difficilement prévisible : elle est parfois vouée à un échec absolu ; ses résultats peuvent être, dans d'autres cas, aussi fugaces que brillants ; parfois enfin les améliorations obtenues sont importantes.

Dans les syndromes articulaires chroniques, le choc ne saurait à lui seul constituer la thérapeutique. Celle-ci comporte obligatoirement d'autres médications, que la notion de sensibilisation et le rôle du système nerveux végétatif dans les affections articulaires, éclairent souvent d'un jour nouveau, en même temps qu'ils en modifient les indications.

C'est ainsi que les *prescriptions diététiques*, utiles dans certains syndromes articulaires chroniques, doivent surtout viser à supprimer les aliments particulièrement aptes à entraîner des réactions allergiques, soit chez la majorité des individus, soit plus spécialement chez le malade, qui en connaît souvent très

bien la liste. Mais, cette indication remplie, le régime doit comporter une alimentation substantielle et variée, à laquelle seront associés des toniques destinés à lutter contre la déficience générale, fréquente chez ces malades.

Le traitement de la sensibilisation articulaire comporte *la suppression des foyers d'infection* : il s'agit souvent de foyers bucco-dentaires, plus rarement d'infections localisées sur une portion quelconque du tube digestif, des voies respiratoires ou du tractus uro-génital. Cette stérilisation du foyer initial est utile, mais contrairement à ce que pensent les auteurs anglo-américains, semble ne donner qu'assez rarement des résultats démonstratifs : une preuve en est fournie par la persistance ou l'aggravation des arthrites gonococciques, en dépit de l'extinction, parfois fort ancienne, du foyer initial. On ne saurait d'ailleurs s'étonner de ces constatations, si l'on se rappelle la loi de la non spécificité de la réaction de DUVERNAV : réagissant primitivement à un seul antigène, les articulations se sensibilisent progressivement à l'égard de multiples agresseurs.

La *chimiothérapie* conserve sa valeur, à côté de la médication de choc, d'ailleurs susceptible de lui être associée pour en accroître les effets. Théoriquement les agents chimiques tendent à stériliser l'infection ; peut-être agissent-ils aussi en modifiant soit le terrain humoral, soit, par fixation articulaire, le terrain local (terrain articulaire). L'iode et le soufre sont d'emploi traditionnel dans les affections articulaires chroniques ; le calcium a été utilisé surtout sous forme de gluconate de calcium. Mais ce sont surtout les sels d'or qui ont été préconisés dans ces derniers temps, depuis les indications de FORESTIER (1929) : la chrysothérapie aurait donné de bons résultats dans des syndromes rebelles, en dehors de toute étiologie tuberculeuse.

Les *extraits endocriniens* sont parfois indiqués et agissent par modification du terrain : leur efficacité, d'ailleurs inconstante, ne saurait surprendre, si l'on admet le rôle du système nerveux végétatif dans les syndromes articulaires, car on connaît les étroites relations qui unissent ce système aux glandes endocrines.

Dans la plupart des syndromes articulaires, la *physiothérapie* est indispensable : massage, mobilisation, mécanothérapie complètent harmonieusement les améliorations provoquées par le choc, qui rend d'ailleurs leur emploi inoffensif par l'apaisement des poussées fluxionnaires qu'il réalise. D'autre part la fièvre artificielle, qui intervient dans le mécanisme d'action du choc, peut être obtenue par des moyens physiques : diathermie et surtout ondes courtes représentent, en France, les meilleurs procédés de pyrétothérapie physique — en Amérique, l'utilisation des chambres chauffantes est très vivement préconisée.

La *radiothérapie* est actuellement recommandée par de nombreux auteurs dans les arthrites, en particulier d'origine gonococcique, aussi bien dans les formes aiguës que dans les syndromes chroniques. Son mode d'action est discuté : pour certains, elle réaliserait par action protéolytique locale, une véritable protéinothérapie *in situ*. En tout cas, il est à remarquer que son action apparaît comme tout à fait localisée : elle est totalement dépourvue d'effet sur les autres manifestations de la gonococcie. L'émanothérapie (radon), le thorium X sont enfin des médications susceptibles de fournir d'excellents résultats.

La *crénothérapie*, contre-indiquée dans les phases aiguës, est recommandable à la période cicatricielle. On sait d'ailleurs que dans le mécanisme d'action des eaux, à côté de la thermalité, de la composition saline et de la radio-activité, on tend de plus en plus à admettre un effet de désensibilisation, qui peut également expliquer leur activité thérapeutique dans les syndromes articulaires.

Quant au rôle de la *chirurgie*, il se réduit à la correction des ankyloses vicieuses, si on laisse de côté la parathyroïdectomie, dont nous avons déjà parlé, et qui agit très vraisemblablement grâce aux perturbations neuro-végétatives qu'elle réalise.

Dans des affections aussi désespérément persistantes que les syndromes articulaires chroniques, on ne saurait se priver d'aucune ressource thérapeutique ; nulle médication n'est en effet

souveraine ni incontestée. Aussi l'étude de la thérapeutique de choc dans ces syndromes pouvait avoir son intérêt pour mettre en valeur sa réelle efficacité, tout en réagissant contre l'opinion trop enthousiaste de certains auteurs qui, sur la foi de statistiques brillantes mais souvent peu précises, considèrent la médication de choc qu'ils préconisent, comme souveraine. En confrontant les résultats obtenus par de nombreux auteurs, avec nos propres constatations faites à propos de la dmelcothérapie, nous avons essayé de montrer ce que l'on pouvait attendre de cette thérapeutique dans les syndromes articulaires chroniques.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — La thérapeutique de choc, utilisée depuis fort longtemps dans les syndromes articulaires, soit en vertu de constatations empiriques, soit à la faveur de conceptions que l'on ne saurait accepter actuellement, tout au moins sous leur forme primitive — telle la notion de la spécificité thérapeutique —, connaît depuis quelque temps un regain de faveur avec l'emploi de la *pyréthérapie*.

Les substances utilisées dans le but de provoquer choc et fièvre sont très nombreuses ; on peut les classer sous trois rubriques : *colloïdothérapie* — *protéinothérapie* — *bactériothérapie*. À ce groupement on peut adjoindre une classification pratique, reposant sur *l'intensité des réactions* provoquées, qui dépendent elles-mêmes de la sensibilité de l'organisme et surtout du mode d'introduction, beaucoup plus que de la nature et de la dose du médicament. Enfin, quelle que soit la classification, il est bon de distinguer dans chaque groupe, les chocs produits par des *substances banales* et ceux que provoquent les *médications dites spécifiques*.

II. — Le *choc atténué* est produit par les colloïdes et protéines injectés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Seule l'atténuation des symptômes le différencie des autres variétés de choc : on y retrouve la crise hémoclasique caractéristique. Peu dangereux, il est assez rarement efficace, sauf lorsque le malade est sensibilisé à l'égard de la substance injectée.

III. — Le *choc intense* est réalisé par les colloïdes et les protéines banales ou microbiennes en injection intraveineuse, intra-articulaire ou intra-urétrale, cette dernière ne représentant peut-être qu'une injection endoveineuse déguisée. On peut l'obtenir enfin par des procédés spéciaux : cuti-vaccination tuberculeuse et inoculation de produits parasitaires.

Dans ce cas, les améliorations sont beaucoup plus fréquentes et plus complètes, mais la violence du choc rend possibles les accidents, surtout d'ordre cardio-vasculaire ou cérébral. Des contre-indications sévères et la nécessité d'une surveillance attentive du malade limitent de ce fait l'emploi de ces chocs.

IV. — L'étude des *médications dites spécifiques* montre la part prépondérante du choc dans leurs effets. Il est vraisemblable cependant que les sérums et surtout les vaccins homologues possèdent, dans les syndromes articulaires, une certaine électivité d'action : la sensibilisation de l'organisme vis à vis de l'antigène injecté, rend ce dernier capable de produire des chocs plus intenses et plus fréquemment curateurs.

A la notion d'une spécificité à peu près stricte *d'ordre immunologique*, peut se substituer la conception d'une spécificité beaucoup plus large *d'ordre allergique*. Le mode d'action des sérums et vaccins est donc essentiellement comparable à celui de toute protéinothérapie ou bactériothérapie. Des considérations analogues peuvent s'appliquer à l'autoprotéinothérapie, utilisant la réinjection des protéines du malade.

V. — Le *vaccin antichancrelleux* possède une incontestable supériorité sur les autres médications colloïdoclastiques : il provoque en effet des chocs constants — intenses, en particulier fortement et longuement pyrétogènes — inoffensifs, sans retentissement cardio-vasculaire marqué. Nous avons pu pratiquer 150 injections, au cours de divers syndromes articulaires, sans observer aucun accident. Cette innocuité dépend toujours du respect de quelques contre-indications : âge avancé, tuberculose pulmonaire, néphrite, insuffisance cardiaque ou hépatique nette.

Le traitement comporte en général 6 injections intraveineuses à doses progressivement croissantes, soit de 225 à 675 millions de bacilles (1 à 3 cm^3) — soit de 55 à 450 millions de germes ($1/4$ de cm^3 à 2 cm^3), suivant la sensibilité du malade et le syndrome articulaire à traiter. Le maximum d'amélioration est le plus souvent rapidement obtenu et il est inutile, dans la plupart des cas, de dépasser ce nombre d'injections ; la série peut d'ailleurs être renouvelée sans danger après un intervalle de repos.

VI. — Les *résultats* dépendent essentiellement de la nature et du type du syndrome articulaire.

Dans les **arthrites aiguës et subaiguës**, le dmelcos constitue une excellente médication, entraînant très rapidement la disparition des signes généraux et des phénomènes fluxionnaires, et permettant la mise en œuvre précoce des moyens physiothérapiques, qui compléteront la guérison clinique par la récupération fonctionnelle. Dans le cas particulier des arthrites blennorragiques, le dmelcos peut être associé au vaccin gonococcique et donne de très heureux effets. Dans 23 cas traités au total : 82,6 pour 100 de guérisons.

Dans les **syndromes articulaires chroniques**, le dmelcos donne des améliorations inconstantes, de degré et de durée variables. Elles portent sur la douleur, la contracture et la fluxion articulaire : de ce fait, l'impotence peut être notablement réduite. Son efficacité se révèle aussi par les modifications de la réaction de sédimentation que le traitement détermine. Les meilleurs effets sont obtenus dans les *arthrites*, et en particulier dans les formes infectieuses ou allergiques proprement dites (polyarthrites goutteuses par exemple). Dans les polyarthrites déformantes progressives du type Charcot, il est possible d'observer des améliorations surprenantes, mais elles demeurent toujours difficilement prévisibles. Dans les *arthroses*, l'action est moins nette et porte à peu près exclusivement sur la douleur, dont la sédation est d'ailleurs assez fréquente. Quel que soit le syndrome articulaire traité, le degré d'ancienneté est un facteur

important dans la qualité et la durée des améliorations obtenues.

Dans le **rhumatisme articulaire aigu**, le dmelcos trouve ses indications dans les formes rebelles au salicylate de soude : il donne des succès remarquables et son innocuité permet de l'utiliser dans les formes avec endocardite. A ce titre il représente un progrès dans la thérapeutique de choc de la maladie rhumatismale.

VII. — Le *mécanisme d'action* du dmelcos relève d'un choc. Nous avons pu mettre en évidence, dans les heures qui suivent l'injection de vaccin antichancrelleux, les stigmates vasculo-sanguins de la crise hémoclasique. La relative intensité, et surtout la quasi-constance et la rapidité de ces modifications ne laissent aucun doute sur leur valeur de témoins d'un choc.

L'efficacité du dmelcos dans les syndromes articulaires relève d'une part d'un mécanisme banal de *pyrétothérapie*, exaltant les réactions de défense de l'organisme sans qu'on connaisse avec certitude les phénomènes responsables de l'amélioration — d'autre part de *perturbations neuro-végétatives locales*, qui expliquent l'action particulière du choc sur les articulations.

Dans la physiopathologie et la pathogénie des syndromes articulaires, interviennent en effet des phénomènes de sensibilisation : *hypersensibilité humorale*, que traduit la notion clinique de terrain ; *allergie tissulaire*, qui confère aux synoviales, dépendances du tissu mésenchymateux, une aptitude particulière à la sensibilisation. Celle-ci peut être réalisée soit sous l'influence d'un virus probablement spécifique : rhumatisme articulaire aigu — soit sous l'influence d'antigènes multiples à la faveur de chocs répétés, que rend possibles le terrain : syndromes articulaires chroniques. Quant au mécanisme pathogénique par lequel les chocs, conditionnés par la sensibilisation, agissent sur les tissus articulaires, il s'explique par l'intervention du système nerveux végétatif.

VIII. — Les résultats de nos recherches à propos de la dmelcothérapie sont en accord avec les constatations faites par d'autres

auteurs au sujet de divers vaccins ou métaux colloïdaux. Ces notions permettent de décrire une grande classe de chocs : les *chocs pyrétogènes*, essentiellement caractérisés par l'hyperthermie qu'ils déterminent et par leur valeur thérapeutique. Ces faits s'opposent à la distinction que voudraient établir certains entre la pyrétothérapie sans choc que réaliseraient vaccins et colloïdes intraveineux, et le choc anaphylactoïde (avec fièvre) que provoqueraient seules les protéines. Ces considérations permettent enfin de concevoir plus clairement les rapports entre choc et pyrétothérapie.

IX. — L'étude synthétique des diverses médications de choc utilisées dans les syndromes articulaires, la mise en évidence des résultats qu'elles fournissent, la constatation des perturbations végétatives qui agissent sur les articulations et interviennent dans le mécanisme des améliorations, apportent des arguments d'ordre thérapeutique en faveur du rôle de la *sensibilisation* et de l'intervention du *système nerveux végétatif* dans la pathogénie des syndromes articulaires.

Ces notions confirment enfin l'intérêt du groupement adopté dans l'étude de ces syndromes et justifient absolument l'opposition qu'il faut établir entre *rhumatisme articulaire aigu* et *syndromes articulaires*, ces derniers comprenant d'une part des arthrites aiguës et subaiguës, d'autre part des syndromes articulaires chroniques (arthrites et arthroses).

BIBLIOGRAPHIE

- ABESSALOMOFF. — Autohémothérapie dans le rhumatisme aigu des jointures (*Klin. Med.*, 1931, 9, p. 450).
- ABRAMI et SÉNEVET. — Pathogénie de l'accès palustre. La crise hémoclasique initiale (*Soc. méd. Armée d'Orient*, 21 juin 1917), (*Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 6 juin 1919, p. 530 et 537).
- ADLER et SINGER. — Septische infektionen und sepietherapie (*Med. Klin.*, 1925, p. 429).
- ALBERT. — Étude expérimentale et clinique des troubles vasomoteurs réflexes d'origine traumatique (*Thèse de Liège*, 1924).
- ALEXEIEVSKY (Lydie). — Le traitement de l'arthrite blennorragique avec hydarthrose ou pyarthrose par l'injection sous-cutanée du liquide articulaire (*Thèse de Paris*, 1922).
- ALFANO. — L'autosieroterapia quale cura del reumatismo articolare acuto (*Ann. di med. nav.*, Rome, 1923-1, p. 80).
- ALFRED-BROWN et MUNRO. — Autogenous urinary proteose in rheumatoid arthritis (*Lancet*, 3 décembre 1932, p. 1211).
- ALLIOT. — Processus pyrétothérapiques (*Paris Méd.*, 1921, annexe 360).
- ALVAREZ NOUVILAS. — Modes de production de la fièvre (*Siglo Med.* 89, 23 et 30 janvier, 6 et 13 février 1932).
- ARLOING, DUFOURT et LANGERON. — Influence curatrice du choc anaphylactique dans certaines infections expérimentales (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, Sc. du 22 février 1921, p. 241).

- ARLOING, DUFOURT et LANGERON. — De la colloïdoclasie expérimentale dans les infections : action du choc anaphylactique sur l'infection pyocyannique du cobaye (*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, mars 1921).
- ARLOING, DUFOURT et LANGERON. — Nouvelles recherches sur l'influence du choc anaphylactique dans les infections expérimentales (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 29 nov. 1921, p. 307).
- ARLOING, DUFOURT et LANGERON. — Essai de critique expérimentale sur l'emploi clinique des chocs colloïdaux (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 mai 1922).
- ARLOING et LANGERON. — Essais sur la vaccination protéinique anti-infectieuse polyvalente préventive (*Acad. de Méd.*, 24 avril 1923).
- ARLOING et LANGERON. — Recherches expérimentales et cliniques sur les phénomènes de choc (*Annales de Méd.*, t. XX, juillet 1926, p. 36).
- ARLOING et LANGERON. — L'anaphylaxie en médecine (*Journ. des Sc. méd. de Lille*, 2-9 et 16 septembre 1928).
- ARLOING et LANGERON. — Compréhension et délimitation de l'anaphylaxie clinique (*Journ. méd. Franç.*, t. XIX, mai 1930).
- ARLOING et LANGERON. — De la désensibilisation à l'insensibilisation par accoutumance (*Presse Méd.*, 2 janv. 1935, p. 1).
- ARNETH et ALBACHT. — Variations qualitatives et quantitatives des leucocytes pendant la fièvre produite par le « néo-saprovitan B » (préparation vaccinale) (*Zeitsch. f. die ges. experim. mediz.*, 1931, 77, p. 641).
- ARNOLD et HOLZEL. — Ueber den wert intravenöser arthigonen injektionen bei gonorrhöischen prozessen (*Munch. Med. Woch.*, 1914, 61, p. 1967).
- ARTAUT DE VEVEY. — Traitement de la blennorrhagie par la lymphothérapie (*Bull. gén. de thérap.*, 1921, CLXXII, p. 605).
- ARTAUT DE VEVEY. — Lymphothérapie dans les rhumatismes (*Soc. de thérapeutique*, 10 déc. 1924).
- ASCH (P.). — Ueber den diagnostischen und therapeutischen Wert

der Sera und Wakzine für die Behandlung gonorrhöischer Erkrankungen (*IV^e Congrès Allemand*, 29 sept. 1913).

ASSEMAT. — Contribution à l'étude des arthrites gonococciques et leur traitement par un sérum polyvalent (*Thèse de Paris*, 1923).

ASSMANN. — Nature et classification des rhumatismes chroniques (*Wiener Mediz. Wochen*, 12 février 1930, n^o 6).

ASSMANN. — Pathogénie et clinique du rhumatisme articulaire chronique (*Rheumaproblem.*, Aix-la-Chapelle, octobre 1930).

AUBERTIN. — Les principes de la vaccinothérapie (*Progrès Médical*, n^o 18, 30 avril 1921).

AUDAIN. — Les bases rationnelles de la médication leucogène dans les infections médicales et chirurgicales (*Maloine, Éd.*, 1916).

AUDAIN. — Leucothérapie (*Thèse de Paris*, 1927).

AUDIBERT, RIBAT et BEC. — Rhumatisme gonococcique pendant les suites de couches ; traitement par le vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur et l'autohémothérapie (*Bull. Soc. d'Obs. et de Gynéc.*, février 1933, 22, p. 262).

AULD. — Pyrogenic therapy (protein shock) (*Brit. med. journ.*, 16 février 1918, p. 195 ; 1921, II, p. 822).

AUVRAY. — Arthrites gonococciques traitées par l'injection intra-articulaire du sérum de Nicolle (*Bull. Soc. chir. de Paris*, Sc. du 14 juin 1922, p. 880 ; Sc. du 21 juin 1922, p. 923 ; Sc. du 12 juil. 1922, p. 1043).

BALKOWSKI. — Injections intraveineuses de salicylate de soude avec le propre sang du malade dans le rhumatisme articulaire aigu (*Med. Welt.*, 1 octobre 1927, I, p. 1313).

BAILLENGER et ELDER. — The treatment of gonococcal arthritis with aspirated synovial fluid injected intramuscularly (*Surg. Gyn. and Obst.*, nov. 1921, XXXIII, p. 574), (*Brazil. Medico*, janv. 1922, XXXVI, p. 15).

BALLY. — *Bull. Acad. Royale de méd.*, Paris, 23 août 1831.

BARBE. — Traitement du pseudo-rumatisme blennorragique par le sérum antiméningococcique de Dopter (*Arch. de Méd. et Pharm. nav.*, avril 1913, XCIX, p. 294).

- BARLARO. — Sobre el empleo del oro coloidal en los reumatismos (*Prensa med. Argentina*, 1915-16, II, p. 406).
- BARRON. — Anto-sérum in arthritis as used by the author. (*J. South Car. M. Ass.*, 1917, XIII, p. 735). (*Charlotte med. journ.*, 1918, LXXVIII, p. 273).
- BASSET. — Arthrite gonococcique du genou droit. Vaccination régionale par la porte d'entrée ; guérison (*Bull. et Mém. Soc. de Chirurgie*, 7 janvier 1931).
- BASSET et POINCLOUX. — Vaccination régionale par la porte d'entrée (1929).
- BASSET et POINCLOUX. — La vaccination régionale par la porte d'entrée. Son application au traitement des complications articulaires de la blennorragie (*Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chirurgie*, 5 mars 1930).
- BAUER. — Rhumatisme anaphylactoïde (*Wiener Klin. Wochen.*, t. XXXVI, 9 avril 1923, p. 256).
- BAUER. — Ueber gonorrhoebehandlung mit Pyrifer (*Dermat. Wochen.*, XCIII, 19 déc. 1931, p. 1968).
- BAUER et VOGL. — Psoriasis et affections articulaires. Contribution à la connaissance de l'hydropisie articulaire intermittente (*Klin. Wochen.*, n° 37, 12 sept. 1931).
- BAZY (L.). — Sur la sérothérapie intra-articulaire des arthrites gonococciques. L'arthrite sérique (*Bull. et Mém. de la Soc. de Chir.* Paris, 27 juin 1922, XLVIII, p. 888).
- BECO. — Rapport de la commission chargée d'examiner le mémoire présenté par Léon Bertrand à Anvers, sur la bactériologie et la vaccinothérapie du rhumatisme articulaire aigu et chronique (*Bull. Acad. Roy. méd. de Belgique*, 1919, XXIX, p. 1164).
- BEEBE. — Protein treatment of arthritis (*Med. Record*, 1918, XCIV, p. 139).
- BEKER. — Contribution à l'étude du rhumatisme blennorragique (*Thèse Paris*, 1934).
- BELLA (A. DE). — L'autosieroterapia ematica nelle artriti gonococciche (*Giorn. Ital. de Mal. vener.* (Milan), 1922, LXIII, p. 48).

- BÉNARD et BIANCANI. — La fièvre provoquée (*Tribune méd.*, mai 1932, n° 5).
- BENASSON. — De quelques traitements récents du rhumatisme blennorragique (*Thèse de Paris*, 1911).
- BENASSY. — Considérations générales sur les hypersensibilités d'origine digestive chez l'adulte (*Thèse de Paris*, 1930).
- BENN. — Nebenwirkung bei Arthigon (*Zeitschr. f. Urologie*, 1918, t. XII).
- BÉRARD, MARTIN et HENRY. — Coxite gonococcique guérie par injections intraveineuses de vaccin et de gonacrine (*Soc. de Chir. de Lyon*, 6 juin 1935).
- BÉRARD, THIERS et HENRY. — Parathyroïdectomie et rhumatisme chronique (*Presse Médicale*, 19 juin 1935, p. 978).
- BERGER. — Anaphylaxie et maladies articulaires (*Wiener Mediz. Wochen*, 1^{er} déc. 1928, p. 1543 ; 15 déc. 1928, p. 1610).
- BERGERON et WAHRAM. — Le rhumatisme gonococcique et la sulfovaccinothérapie (*Rev. Gén. de clin. et thérap.*, 1916, xxx, p. 678).
- BERNARD (P.). — Etude des divers traitements de l'orchi-épididymite blennorragique (*Thèse de Paris*, 1921).
- BERTHOMIEU-LAMER. — Traitement du rhumatisme chronique par les injections intraveineuses de Soufre Colloïdal (*Thèse de Paris*, 1915).
- BERTRAND (L.). — Bactériologie et vaccinothérapie du rhumatisme aigu et chronique (*Baillière, Edit.*, 1920).
- BESREDKA. — Anaphylaxie, anti-anaphylaxie. (*Traité de physiol. normale et pathol.*, t. VII, Masson, édit., 1926).
- BESSE. — Protéinothérapie prolongée dans le rhumatisme chronique (*Acta rheumatolog.*, nov. 1930, 2, p. 38).
- BEZANÇON. — *Ann. de la Soc. d'Hyd. de Paris*, 15 fév. 1932, p. 324 et 369).
- BEZANÇON. — Orientation actuelle de la question du rhumatisme articulaire aigu (*III^e Congrès Internat. du rhumatisme*, oct. 1932), (*Acta rheumatol.*, n° 15, déc. 1932).
- BEZANÇON et JACQUELIN. — Fièvre alimentaire et manifestations

articulaires chez un ancien rhumatisant gastro-entérostomisé (*Bull. Acad. Méd., Sc.* du 6 février 1923).

BEZANÇON et JACQUELIN. — Asthme et fièvre (*Presse Médic.*, 18 déc. 1931, p. 1685).

BEZANÇON et DE JONG. — Accidents rhumatoïdes avec leucopénie, éosinophilie et albuminurie au décours d'une pleuro-tuberculose primitive ; comparaison avec la maladie du sérum (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 19 oct. 1909).

BEZANÇON et WEIL. — Fièvres infectieuses et fièvres protéiniques (*Ann. de méd.*, déc. 1924, XVI, p. 522).

BEZANÇON et WEIL. — La spécificité de la maladie rhumatismale (*Ann. de méd.*, 1926, XIX, p. 81 et 92).

BEZANÇON et WEIL. — La spécificité du Salicylate de Na et le traitement de la crise du rhumatisme articulaire aigu (*Ann. de méd.*, 1926, XIX, p. 225).

BEZANÇON et WEIL. — Les manifestations articulaires de la maladie du sérum et les arthropathies protéiniques (*Le Monde Médical*, 15 sept. 1927, p. 809).

BEZANÇON et WEIL. — Le rhumatisme chronique. Essai de classification (*Séance solennelle de la Société Hydr. de Paris et de la Ligue franç. contre le rhumatisme*, 15 fév. 1932, p. 1-60 des rapports édités par l'Exp. Scient. Fr.).

BEZANÇON et WEIL. — Introduction à l'étiologie du rhumatisme chronique progressif généralisé. La notion essentielle du terrain (*Journ. médical français*, août 1934, n° 8, p. 268).

BEZANÇON, WEIL et DE GENNES. — Fièvre et arthropathies consécutives aux thoracentèses chez un ancien goutteux atteint de pleurésie (*Bull. de l'Acad. de méd.*, Sc. du 6 fév. 1923, p. 211).

BEZANÇON, WEIL et DE GENNES. — Fièvre et arthropathies d'origine protéinique (*Presse Médicale*, 26 avril 1924, p. 365).

BEZANÇON, WEIL, DELARUE et OUMANSKY. — Un cas de polyarthrite tuberculeuse avec hypersensibilité considérable à la tuberculine (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 17, 15 mai 1931).

BEZANÇON, WEIL et WEISSMAN-NETTER. — Arthrite blennorragique

- et arthrotomie (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 23 mars 1923, p. 502).
- BIELING. — Importance des processus allergiques comme facteurs modifiant l'évolution des maladies infectieuses et déterminant des maladies chroniques (*Zentralblatt für Innere Medizin.*, t. 56, n° 32, 10 juillet 1935, p. 641).
- BILOTTA. — Rheumatismo poli-articolare acuto e siero antistreptococcico (*Gazz. Med. Napolet.*, 1921, IV, p. 157), (*Terapia*, Milan, 1921, XI, n° 40, p. 8).
- BINET (A.). — Traitement de la blennorrhagie et de ses complications par un nouveau sérum polymicrobien (sérum de Stérian) (*Thèse de Paris*, 1921).
- BINET (L.). — Réactions physiologiques à l'hyperthermie expérimentale (*I^{er} Congrès français de thérapeutique*, Paris, oct. 1933, p. 461).
- BINET (L.). — Les effets de l'hyperthermie provoquée (étude expérimentale) (*Presse Médicale*, 9 déc. 1933, p. 1987).
- BINET (L.). — L'hyperthermie provoquée (syndrome humoral) (*Six conférences de physiologie*, Masson Edit., 1935).
- BINET (L.) et MORIN (G.). — Résistance des poissons aux substances toxiques suivant diverses conditions expérimentales. Action sensibilisatrice du Thermol (*C. R. Soc. de Biol.*, 28 oct. 1933, t. CXIV, p. 608).
- BLUMMERS. — Ueber Gefahren bei der intravenösen Anwendung der Gonokokkenvakzine (*Dermat. Wochen.*, LXXXIX, 3 août 1929, p. 1125).
- B. M. A. COMMITTEE (Report of). — Causation and treatment of arthritides and allied conditions (*Brit. med. journ.*, 17 juin 1933, p. 1033).
- BOAK, CARPENTER et WARREN. — Studies on the physiological effects of fever temperature (*Journ. of Exp. med.*, nov. 1932, 56, p. 719 et 725).
- BOHME. — Cuti-vaccin de Paul dans les rhumatismes (*Wien. med. Woch.*, 15 oct. 1932, 82, p. 1335).
- BOISI. — Mécanisme de la fièvre produite par le soufre (*Gazz. med.*

di Roma, déc. 1931, 57, p. 358), (*Minerva med.*, 29 sept. 1931, 2, p. 426).

BONNAMOUR et SALLE. — Sérothérapie et vaccinothérapie du rhumatisme blennorragique (*Lyon Médical*, avril 1914, p. 732 et 792).

BONNET (R.). — Contribution à l'étude du traitement des arthrites gonococciques en évolution. Quelques cas traités par la vaccination régionale par la porte d'entrée (*Thèse de Paris*, 1929).

BORDET. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses (*Masson*, 1902).

BORY (L.). — Sur l'introduction du soufre dans l'organisme par la voie sous-cutanée (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 63, p. 512, 1907).

BORY (L.). — Les applications générales de l'huile soufrée, en particulier au traitement des arthropathies (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, XLII, 1^{er} mars 1918, p. 221).

BORY (L.). — Le soufre et la nutrition (*Presse Médicale*, 3 mars 1934).

BOSCO. — *Thèse d'Argentine*, 1911.

BOTEZ, NOICA et ROIBAS. — Vaccinothérapie intraveineuse dans les arthrites gonococciques (*Spitalul.*, janv. 1932, 52, p. 20).

BOTTNER. — Traitement du rhumatisme articulaire chronique par le Collargol ; utilisation de l'anaphylaxie au Collargol (*Münch. Medizin. Wochen*, LXVII, 12, 19 mars 1920, p. 341).

BOUCHÉ et HUSTIN. — Chocs thérapeutiques contre chocs morbides (*Masson, édit.*, 1922).

BOUCHUT et BONAFÉ. — Un cas de mort par injection de lait (*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 8 mai 1923), (*Lyon Médical*, 1923, p. 1017).

BOUCHUT, RAVAUIT (P.-P.) et GUICHARD (A.). — Traitement de certains rhumatismes aigus ou subaigus par injections de lait et abcès de fixation (*Soc. méd. Hôp. Lyon*, 25 avril 1933), (*Journ. de méd. de Lyon*, t. xv, 5 juillet 1934, p. 348).

BOUGHTON HARRIS. — Lésions vasculaires de l'intoxication chronique par les protéines (*Transaction of the Chicago Pathol. Soc.*, t. x, avril 1917, p. 156).

BOURGES. — Une application nouvelle de la médication colloïdale soufrée (*Journal des Praticiens*, 1916, n° 34, p. 534).

- BOURGES. — La médication colloïdale soufrée dans les diverses formes de rhumatisme (*Soc. de Thérapeutique*, 9 janv. 1918), (*Bull. gén. de Thérap.*, 1917-18, p. 960).
- BOURGES. — L'huile soufrée dans le traitement des arthropathies et des manifestations névralgiques de nature rhumatismale (*Bull. gén. de Thérap.*, 1918-19, CLXX, p. 423).
- BOURGES. — Le rhumatisme articulaire aigu et les rhumatismes chroniques traités par le soufre colloïdal administré par la voie intraveineuse (*Arch. de Méd. et de Pharm. nav.*, 1919, CVIII, p. 124).
- BOYD. — Some uses of non specific proteintherapy (*J. Lab. and Clin. med.*, 1919-20, v, p. 88).
- BRABANT. — Protéinothérapie dans le rhumatisme articulaire aigu (*Ann. de méd. physique*, Anvers, 1928, 21, p. 58).
- BRABANT. — Protéinothérapie dans le rhumatisme (*Acta rheumatologica*, nov. 1930, 2, p. 35).
- BRADLEY. — Pathogenesis of rheumatic fever (*Acta Rheumatol.*, fév., mai 1934, 6, p. 23).
- BRAENDLE. — Ueber eine neue Behandlungsart der epididymitis und arthritis gonorrhoeica (*Med. Klinik.*, 1912, VIII, p. 437).
- BRAY. — Non specific proteintherapy (*Practitioner*, mai 1933, 130, p. 545).
- BRESSOT. — Traitement des arthrites blennorrhagiques (*Paris Méd.*, 25 sept. 1926, p. 233).
- BRODSKY. — Nouveau mode de traitement de la polyarthrite (*Wien. med. Woch.*, LXXXII, 19 nov. 1932, n° 47, p. 1473).
- BROOKS et STANTON. — Hémoprotéine antigène non spécifique pour le traitement des arthrites (*The New-York Med. Journ.*, t. CIX : 11 ; 15 mars 1919, p. 452).
- BRUCK et SOMMER. — Ueber die diagnostische und therapeutische verwertbarkeit intravenöser arthigonjectionen (*Munch. Mediz. Wochen.*, 3 juin 1913, LX, p. 1185).
- BRUETSCH. — L'excitation fonctionnelle du mésenchyme dans la malariathérapie (*Journ. of Nerv. and Mental. Diseases*, 1932).

- BRUNDSCHWIG et HENRY. — Experimental chronic arthritis produced by intra-articular injections of bacterial filtrates and other foreign proteins (*Arch. Surg.*, déc. 1933, 27, p. 1065).
- BRUNTZ. — *Thèse de Nancy*, 1910-11.
- BUCKLEY. — Some points in the treatment of rheumatic diseases (*Lancet*, 4 août 1924, p. 246).
- BUCKLEY. — The treatment of arthritides (*Brit. Med. Journ.*, 6 mai 1933, I, p. 774).
- BULL. — The influence of typhoid bacilli in the antibodies of normal and immune rabbits (*Journ. Exper. med.*, 1916, XXIII, p. 419).
- BURBANK et CHRISTENSEN. — Specific vaccine treatment of 1000 cases of chronic arthritides, with results and clinical observations (*Journ. Bone and Joint Surg.*, avril 1931, 13, p. 246).
- BUSQUET. — L'injection intraveineuse des colloïdes et autres pseudo-solutions utilisées en thérapeutique (*Lyon Méd.*, 6 juin 1917, p. 262).
- CAILLON. — La thérapeutique des maladies d'intolérance (*Gazette des Hôpitaux*, n° 27, 1^{er} avril 1936, p. 469).
- CAMPBELL. — Non specific therapy in rheumatoid arthritides (*Clin. J.*, 1925, p. 415).
- CARPENTIER. — Artificial fever (*Physical therap.*, mai 1930, 48, p. 264).
- CASSAN (P.-E.). — La Protéinothérapie. (*Thèse de Paris*, 1919), (*Gazette des Hôpitaux*, 15 nov. 1919, p. 1101).
- CASTAIGNE. — Les formes cliniques du rhumatisme chronique progressif généralisé (*Journ. méd. franç.*, août 1934, n° 8).
- CASTAIGNE, FRANÇON et MERKLEN. — La maladie rhumatismale (*Journ. Méd. Franç.*, août 1933).
- CEALIC et STROMINGER. — Un cas d'arthrite blennorragique guérie par le sérum antiméningococcique (*Spitalul.*, 1^{er} oct. 1911, XXXI, p. 458). (*Journal d'Urologie*, 15 mars 1912, t. I, p. 462).
- CECIL. — A report of forty cases of acute arthritis treated by the intravenous injection of foreign protein (*Arch. Int. Med.*, déc. 1917, XX, p. 951).

- CECIL et ARCHER. — Classification and treatment of chronic arthritis (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1926, n° 87, p. 741).
- CECIL, FRIESS, NICHOLLS et THOMAS. — Essai de traitement du rhumatisme chronique par la malarithérapie, et le vaccin antityphique intraveineux (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 10 oct. 1935, p. 1161).
- CHAUVET. — Arthrites blennorragiques traitées avec succès par le sérum antiméningococcique de Flexner (*Bulletin Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 oct. 1909).
- CHAUVET. — Traitement actuel du rhumatisme blennorragique (*Mas-son, édit.*, Paris 1912).
- CHAUVET (S.). — Le traitement vaccinal et sérothérapique du rhumatisme blennorragique (*Rev. de Thérap. méd. chir.*, 1912, LXXIX, p. 649).
- CHAUVET (S.). — Sérums et vaccins dans les complications aiguës de la blennorragie (*Monde Méd.*, août 1919, p. 235).
- CHAUVET et LÉGER. — *Année méd. de Caen*, oct. 1912.
- CHIARI. — Traitement des arthrites gonococciques (*Centralb. f. Granzgebiete d. med. u. chir.* (Iéna), 1914, p. 445).
- CHINI. — Allergie et réactions articulaires (*Bull. de la Soc. Italienne de Biol. expér.*, mai 1931, p. 415 ; juin 1931, p. 469).
- CHINI. — Recherches expérimentales sur l'allergie articulaire (*III^e Congrès International du rhumatisme*, Paris, 13-15 oct. 1932), (*Presse Méd.*, 1932, II, p. 1885).
- CHINI. — Ricerche sperimentali sulle reazioni articolari allergiche e sulla possibilità di un artrotropismo elettivo degli allergeni (*Boll. dell Istit. Sieroterap. Milanese*, F. IX, sept. 1933).
- CHINI. — Ricerche sperimentali di patologia articolare e sul reumatismo (*La Ricerca scientifica*, an. V, vol. I, n° 9 et 10, 1934).
- CHINI et MAGRASSI. — Ricerche sperimentale sui tropismo elettivo degli streptococchi con particolare riferimento all'arthrotropismo (*Boll. Istit. Sier. Milanese*, février 1933).
- CIANCIARA. — Cuti-vaccin de Paul dans les polyarthrites (*Lek. Wojsk. Miesiecznik.*, 1^{er} janv. 1930, 15, p. 13).

- CLAWSON. — Experiments relative to a possible basis for vaccine therapy in acute rheumatic Fever (*Journ. Infect. Dis.* 49-90, juillet 1931).
- CLAWSON et FAHR. — Experiments leading to a possible basis for vaccine therapy in Acute rheumatic Fever (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1930, 27, p. 964), (*J. Infect. Dis.*, juillet 1931, 49, p. 90).
- CLAWSON et WETHERBY. — Experimental basis for intravenous vaccine therapy in chronic arthritis with summary of results obtained in patients (*Ann. Int. Med.*, février 1932, 49, p. 303 ; juin 1932, 5, p. 1447).
- CLERC et PERROCHAUD. — Traitement du rhumatisme gonococcique par les injections de sérum de Stérian (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, XLVII, 26 janv. 1923, p. 118).
- CMICKSHANK. — Protein shock in the treatment of rheumatoid arthritis (*Med. J. and Rec.*, 1925, CXXI, p. 621).
- CMUNT, VOLICER et SCHULZE. — Essais de traitement du rhumatisme avec le cuti-vaccin de Paul (*Casop. lek. cesk.*, 68, p. 573, 617 et 656, 1929).
- COATES et DELICATI. — Rheumatoid arthritis and its treatment (*Lewis et Cie, Edit.*, Londres).
- COLE et MEAKINS. — The treatment of gonorrheal arthritis by vaccines (*John Hopkins Hosp. Bull.*, 1917, XVIII, p. 223).
- COMPAN. — Contribution a los resultados de la sueroterapia anti-meningococcica en las artro-teno-sinovitis gonococcicas (*Rev. Med. y Chirurg.*, 1913, XXVII, p. 10).
- COMRIE. — The use of colloidal sulfur in painful conditions of joints and muscles (*Prescriber*, 1920, XIV, p. 240).
- CONSTANTINESCO. — Autoseroterapia in artritele gonococcice (*Spi-talul.*, 15 janv. 1912, XXXII, p. 60), (*Giorn. Ital. d. Mall. vener. e della pelle*, 1912).
- CONSTANTINESCO et DOBRESKO. — La vaccinothérapie intraveineuse dans les gonococcies (*Journal d'Urologie*, mai 1936).
- COPELOVICI. — La vaccination régionale par la porte d'entrée. Son

application au traitement des arthrites et des orchites gonococciques (*Thèse de Paris*, 1929).

CORBUS. — *Journ. of Am. Med. Assoc.*, 9 mai 1914, LXIII, p. 1463.

CORELLI. — Sur la vaccinothérapie streptococcique par voie endoveineuse dans certains rhumatismes (*Riforma med.*, 24 août 1935, p. 1275).

CORNIER (Ch.) — Traitement du rhumatisme blennorragique par les injections intraveineuses de soufre colloïdal (*Thèse de Montpellier*, 1915-16).

COSTA. — Arthrite blennorragique suppurée du genou, guérie par un nouveau vaccin (*Marseille Méd.*, 1919, XXIX, p. 599 ; 1920, LVII, p. 164-411 et 501).

COSTE. — Traitement du rhumatisme chronique des jointures (*La Pratique médicale illustrée*, 1933).

COSTE. — A propos de la pyrétothérapie des arthrites (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, Sc. du 30 juin 1933, p. 952).

COSTE. — Rhumatisme articulaire aigu et chocs (*Concours méd.*, 21 oct. 1934, p. 2.857).

COSTE, FORESTIER et LACAPÈRE. — Orientations thérapeutiques dans le rhumatisme chronique. Les arthrites (*Presse Méd.*, 2 mai 1931, p. 633).

COSTE, FORESTIER et LACAPÈRE. — Traitement des arthroses (*Presse Méd.*, 16 mai 1931, p. 715).

COSTE et LACAPÈRE. — Grands syndromes du rhumatisme chronique des jointures. Les arthrites (*Presse méd.*, 11 mars 1931, p. 353).

COSTE et LACAPÈRE. — Les arthroses (*Presse méd.*, 21 mars 1931, p. 417).

COSTE et LACAPÈRE. — Cuti-vaccination du rhumatisme chronique (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 20 mars 1931, p. 513).

COTONI. — La crise chez les pneumoniques, étude clinique et pathogénique (*Annales de Méd.*, 1914, t. I, p. 525 et 617).

COUVELAIRE. — Arthrite gonococcique au cours de la gestation ; guérison rapide par la sérothérapie (sérum de Stérian) (*Bull. Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, 1923, XII, p. 4), (*Gynécologie*, 1923, XXII, p. 220).

- COWIE. — Non specific protein therapy in arthritis and infections; remarks on the nature of the clinical reaction (*N. York State J. M.*, 1921, XXI, p. 395).
- COWIE et CALHOUN. — Thérapeutique non spécifique du rhumatisme et des infections (*Arch. of intern. Med.*, 1919, t. XXIII, p. 69).
- CROUZON, MICHAUX et MOLLARET. — La pyrétothérapie chimique. Ses résultats actuels par rapport aux autres procédés de pyrétothérapie (*Rapport au I^{er} Congrès franç. de Thérapeutique*, Paris, oct. 1933).
- CROWE. — Treatment of rheumatoid arthritis by vaccines (*Brit. Med. Journ.*, II, 27 nov. 1920, p. 815). (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1920-21, XIV — Sect. Therap. and Pharm. 5).
- CUATRECASAS. — Mécanisme de l'action de l'abcès de fixation dans différentes formes de rhumatisme et maladies rhumatismales. Variations thermiques et leucocytaires (*Rev. Med. de Barcelona*, oct. 1932, 18, p. 366.)
- CUIFFO. — La sérothérapie antigonococcique (*Giorn. Ital. de Mal. Ven., Milano*, 1911, p. 51).
- ÇULLOCH (Mac). — Rheumatic fever as allergic disease (*Journ. Iowa M. Soc.*, août 1929, 19, p. 361).
- CULVER. — The treatment of gonorrheal infections (*Verhandl. d. deutschr. gesellsch. f. Urol.*, 1913, 4, p. 102), (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, LXVIII, 3 févr. et 7 juil. 1917, p. 362).
- CULVER. — Antibodies in gonococcal arthritis after the intravenous injection of specific and non specific protein ((*J. Lab. and Clin. Med.*, 1917-18, III, p. 11).
- CULVER. — Intravenous protein infections in urology and dermatology (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 29 janv. 1921, LXXVI, p. 311).
- CUMSTON. — Un cas d'arthrite hydarthrosique gonococcique traitée par les injections intraveineuses de soufre colloïdal (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, XXXVIII, 20 août 1918, p. 483).
- DANYSZ. — Origine, évolution et traitement des maladies chroniques non contagieuses. Théorie de l'immunité, de l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie (*Baillière, édit.*, 1920).
- DANYSZ. — Réflexions sur la nature des réactions dans la bactério-

thérapie spécifique et la bactério ou la protéinothérapie non spécifiques (*Presse Médic.*, 19 juillet 1924, p. 609).

DARIER. — Double iritis blennorragique ; polyarthrite gonococcique, écoulement urétral abondant et rebelle. Action curatrice du Collargol en injections intraveineuses et de l'Argyrol en injections urétrales (*Rev. de Thérap. Méd. Chir.*, 1906, LXXIII, p. 373).

DAVESNE et HABER. — L'influence de l'hyperthermie, de l'acidose et de l'alcalose sur la production des agglutinines (*Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XLIX, août 1932).

DAVOUS (I.). — Traitement des arthrites infectieuses aiguës et sub-aiguës par la pyrétothérapie (*Thèse de Paris*, 1933).

DAWSON. — Traitement du rhumatisme blennorragique par le sérum antistreptococcique (*Journ. Roy. Army. med. Corp.*, 1907, IX, p. 189).

DEBAINS et MINET. — Traitement de la gonococcie par la sérothérapie et la vaccinothérapie (*Rapport au XXIII^e Congrès d'Urologie*, Paris, oct. 1923), (C. R. dans le *Journal d'Urologie*, 1923).

DEBRÉ et PARAF. — Principes généraux et bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique (C. R. Soc. de Biol., 29 nov. 1913), (*Presse Médic.*, 13 déc. 1913, p. 1013).

DELCOURT-BERNARD. — L'accès fébrile chez l'homme (*Centeric*, édit., Louvain, 1933), (*Revue Belge Sc. méd.*, 5 — mars, avril et mai 1933).

DELREZ. — Sur la pathologie générale des affections articulaires (*Arch. gén. de Chir.*, 1914, VIII, p. 39), (*Scalpel*, Liège, 1913-14, LXVI, p. 477).

DELREZ. — XXX^e Congrès de Chirurgie, Strasbourg, 1921.

DENECKE. — Die behandlung der chronischen arthritis mit Sanarthritis und proteinkörpern (*Therap. d. Gegenw.*, 1920, LXI, p. 216).

DERFL. — L'électrargol dans le rhumatisme articulaire aigu (*Casopis Lekaru ceskych*, Prague, 29 sept. 1933, 72, p. 1184).

DERICK, HITCHCOCK et SWIFT. — Conception allergique du rhumatisme (*Canad. M. A. J.*, avril 1929, 20, p. 349).

DESBUQUOIS (G.). — Les modifications du sang au cours des états de choc. Le problème du choc hémoclasique (*Thèse de Paris*, 1931).

- DESCARPENTRIES. — Faits cliniques à la suite d'injection d'auto-sang hémolysé (*Echo méd. du Nord*, 17 juin 1922).
- DESCARPENTRIES. — Auto-sang hémolysé dans les arthrites gonococciques (35^e Congrès de Chirurgie de Paris, 1926).
- DESJARDINS, STUHLER et POPP. — Pyrothérapie des infections à gonocoques (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 29 fév. 1936, n° 9).
- DESPLAS et ZAGDOUN. — Vaccination régionale par la porte d'entrée dans les arthrites gonococciques (*Soc. Nat. de Chirurgie*, 3 déc. 1930, p. 1401).
- DESSEIGNE. — Etude du traitement des polyarthrites rhumatismales chroniques (*Thèse de Paris*, juillet 1936).
- DIKANSKY. — Vaccination intra-articulaire dans l'arthrite gonococcique (XXXV^e Congrès franç. de Chirurgie, Paris, 1926).
- DITGES et FISCHER. — Phénomènes d'allergie dans le rhumatisme (*Deut. med. Woch.*, 13 juillet 1928, 54, p. 1164).
- DONAGH (Mac). — La médication colloïdale dans les arthrites blennorragiques (*Practitioner*, mai 1918), (*Veneral Disease*, 1920), (*Brit. med. Journ.*, 4 avril 1925, p. 654).
- DONATH. — Sur la protéinothérapie (*Wien. Klin. Wochen*, t. XLIV, n° 19, 8 mai 1931).
- DOUTHWAITE. — Treatment of rheumatoïd arthritis (*Brit. Med. Journ.*, 1931, II, p. 778), (*Lancet*, I, 4 avril 1931, p. 785).
- DOWELL (Mac). — Metastatic gonorrhea ; colloïdal therapeutic, with special reference to gonorrheal arthritis (*Urol. and Cut. Review*, XXVII, 1923, p. 356).
- DREVON. — Pyrétothérapie (*Marseille Médical*, 5 juin 1933, p. 753).
- DREYFUS et WEINBERG. — Technique de la pyrétothérapie (malaria, pyrifer, anästhesulf) (*Deuts. Med. Woch.*, 8 juillet 1932, LVIII).
- DU BOIS. — Physiologie et physiopathologie du système réticulo-endothélial (*Masson, édit.*, 1934).
- DUBOIS-ANDRÉ. — Rhumatisme : étiologie et traitement (*Le Scalpel*, 17 nov. 1934, p. 1608).
- DUFOUR et DEBRAY. — Traitement de l'arthrite blennorragique (hydro-pyarthrose) par l'injection sous-cutanée du liquide arti-

- culaire (*Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 19 nov. 1920, p. 1399), (*Méd. pratique*, fév. 1921, n° 2).
- DUFOUR, THIERS et ALEXEIEVSKY. — Traitement de l'arthrite blennorragique avec pyarthrose ou hyarthrose par l'injection sous-cutanée du liquide articulaire (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 25 nov. 1921, p. 1558).
- DUFOURT (A.). — De la colloïdoclasothérapie. Utilisation et mode d'action des chocs dans les infections (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 janv. 1921).
- DUHOT (E.). — Les rhumatismes chroniques et leur traitement (*La Pratique Médicale Française*, juin 1934, p. 371).
- DUJARIER et WEIL (M.-P.). — Arthrite blennorragique du genou. Echec de la sérothérapie. Arthrotomie. Guérison avec conservation des mouvements (*Bull. Soc. de Chirurgie*, 21 fév. 1923, n° 7, p. 308).
- DUMITRESCO et PETREA. — Pyrétothérapie des arthrites gonococciques (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, Sc. du 8 déc. 1933, n° 32, p. 1480), (*Spitalul*, n° 4, avril 1934, p. 166), (*Journal de Chirurgie*, n° 4, octobre 1934).
- DUNCAN. — Principles of treatment of chronic non specific arthritis (*Physiotherapy Rev.*, janvier-février 1934, 14, p. 21).
- DUVERNAY. — Rôle du terrain dans les maladies chroniques (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 mai 1922, n° 56, p. 256).
- DUVERNAY. — *Presse Médicale*, 12 sept. 1928.
- DUVERNAY. — Contribution à l'étude du rhumatisme chronique (*Journ. de Méd. de Lyon*, 1929, p. 19).
- DUVERNAY. — Quelques considérations sur l'étiologie, le mécanisme et le traitement des rhumatismes chroniques (*La France thermale et climatique*, 1930, p. 11).
- DUVOIR, PICHON et CURSAY (Mlle DE). — Sur les rapports de la maladie de Bouillaud et des processus biopathologiques de sur-sensibilité (*Revue du Rhumatisme*, février 1935, p. 119).
- EDELMAN. — Association du salicylate de soude et des injections

- de lait dans le traitement du rhumatisme aigu (*Wien. Klin. Wochen.*, 1917, n° 16).
- EGERVARY. — Autosérothérapie dans les complications de la gonococcie (*Orvosi Hetil.*, 19 juillet 1930, 74, p. 693).
- EIRAS. — Oto-mastoïdite gonococcemica e artrite secca temporo-maxillar ; metas colloïdas electricos (*Arch. brasil. de med.*, 1917, VII, p. 293).
- ERFAN. — Protéinothérapie dans certaines formes d'arthrites (*Cong. Int. de méd. Trop. et d'Hygiène*, C. R. II, p. 751, 1929).
- FABER. — Experimental arthritis in the rabbit. A contribution to the pathogeny of arthritis in rheumatic fever (*Journal exper. med.*, 1915, n° 22, p. 615).
- FAUVERT (R.). — Sur le traitement des arthrites aiguës gonococciques (*Gaz. Méd. de France*, 1^{er} mars 1936, p. 225).
- FEHLOW. — Traitement des polyarthrites chroniques par l'or (*Münch. Mediz. Wochen.*, t. LXXVII, 52, 26 déc. 1930).
- FELLOUS. — La vaccinothérapie dans la blennorrhagie aiguë et l'anatoxine gonococcique (*Thèse de Paris*, 1927).
- FENWICK et PARKINSON. — Emploi du sérum antistreptococcique dans la blennorrhagie (*Roy. Soc. of Med. and Chir.*, avril 1906).
- FERRIÈRE. — Le cuti-vaccin de Paul dans les affections articulaires chroniques d'origine rhumatismale (*Schweiz. med. Wochen.*, 12 juillet 1930, 60, p. 668).
- FIESSINGER. — Des pyarthroses blennorragiques bénignes (*Rev. gén. de Chir. et Thérap.*, nov. 1908, XXII, p. 629).
- FIESSINGER. — La protéinothérapie et la protéosothérapie (*Rev. gén. de Clin. et de Thérap.*, 1920, XXXIV, p. 185).
- FIESSINGER. — Protéino et colloïdothérapie (*Journ. des Prat.*, 3 janv. 1925), (*Rev. gén. de Clin. et de Thérap.*, 1925, XXXIX, p. 1).
- FINOT. — La pyrétothérapie (*Rev. thérapeutique des alcaloïdes*, janv. 1932).
- FISCHER. — Pathogénie et traitement de l'arthrite infectieuse (*Klin. Wochen.*, XI, 30 juillet 1932, n° 31, p. 1313).

- FOCKLER. — Zur vakzinebehandlung der gonorrhea (*Dermat. Wochen.* 1912, 55, p. 1395).
- FOLLIET (L.). — L'impotence dans les affections rhumatismales chroniques (*Thèse de Lyon*, 1913).
- FORESTIER. — Le soufre colloïdal en injections intraveineuses dans les polyarthrites déformantes (*Bull. Gén. de Thérap.*, 1920, 21, CLXXI, p. 215).
- FORESTIER. — Le soufre dans le traitement des rhumatismes chroniques (*Progrès Médical*, 13 nov. 1926, n° 46, p. 1727).
- FORESTIER. — De quelques acquisitions dans le diagnostic et le traitement des rhumatismes chroniques (*Le Scalpel*, n° 19, 7 mai 1932).
- FORESTIER. — Traitement des polyarthrites (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, 25 sept. 1933, p. 673).
- FORESTIER. — Le traitement des rhumatismes chroniques (*Baillière, édit.*, 1934).
- FOUQUIAU. — Vaccinothérapie dans le traitement de la blennorrhagie (*Rapport de M. Gouverneur. Soc. Franç. d'Urol.*, 21 mars 1927).
- FOURESTIER et DESSEIGNE. — Tuberculinothérapie seule ou associée à la chimiothérapie dans la cure des polyarthrites rhumatismales chroniques (*Gazette des Hôpitaux*, 23 et 30 sept. 1936, p. 1317, et 1349).
- FOX. — Use of heat, especially in rheumatic affections and catarrh (*Arch. med. Hydrol.*, août 1927, 5, p. 276).
- FOX. — Therapy of rheumatism by heat (*Brit. Med. Journ.*, 7 mars 1931, 1, p. 397).
- FRANÇON. — Traitement du rhumatisme chronique (*L'Hôpital*, mars 1921, p. 811).
- FRANÇON. — Les rhumatismes chroniques en 1931 (*Revue de Méd.*, juin 1932, p. 278).
- FRANÇON. — Les rhumatismes chroniques en 1932 (*Revue de Méd.*, mai 1933, p. 305).
- FRANÇON. — La chirurgie dans le traitement parathyroïdien des rhumatismes chroniques (*Journal de Méd. de Lille*, déc. 1935, p. 541).

- F^RASER et D^UNCAN. — The treatment of chronic gonorrheal rheumatism by vaccines given intravenously (*Lancet.*, 31 janv. 1920, I, p. 348).
- F^RASSI. — Sieri e vaccini nella diagnosi e nella cura delle complicanze chirurgiche della blennorragia (*Arch. ital. di Chir.*, 1921, II, p. 537).
- F^RAUENTHAL. — Gonorrheal arthritis (*Orthopedic Surg. New York Acad. of Med.*, 1904), (*Med. News, New-York*, 1905, LXXXVI, p. 883), (*Amer. journ. dermat. and gen. urin. Dis.*, 1906, XX, p. 444).
- F^REHSE. — Thérapeutique du rhumatisme (*Deut. med. Woch.*, 19 oct. 1934, p. 1606).
- F^REIBERG. — Allergy as factor in production of proliferative arthritis (*Arch. Surg.*, fév. 1929, 18, p. 645).
- F^REIBERG et D^ORST. — Allergic joint (*Journ. of Labor. and Clinic. med.*, t. XV, août 1930, p. 1109).
- F^REUND. — Vaccinothérapie du rhumatisme chronique (vaccin de Ponndorf) (*Wien. Klin. Woch.*, t. XL, 52, 19 déc. 1927, p. 1637).
- F^REUND. — Indications for shock therapy of rheumatism. (*Wien. Klin. Wochen.*, 27 fév. 1930, 43, p. 275).
- F^REUND et G^OTTLIEB. — *Munch. Med. Woch.*, 1^{er} avril 1921.
- F^RIBOURG-BLANC (A.). — La pyrétothérapie dans les infections et les maladies de la nutrition et du sang (*Rapport au XXIII^e Congrès français de médecine*, Québec 1934. Masson, édit.).
- F^RIEDBERGER. — Uber aseptisch erzeugte gelenkschwellungen beim kaninschen (*Ber. Klin. Woch.*, 3 janv. 1913, t. I, n^o 2, p. 88).
- F^RIGAUX. — Vaccinothérapie et protéinothérapie combinées dans le traitement de la blennorragie (XXVI^e Congrès d'Urologie, 1926), (*Presse Méd.*, 23 oct. 1926, p. 1334).
- F^ROEMSDORFF. — Erfolgreiche Behandlung eines Falles von Polyarthritis gonorrhoeica mit meningokokkenserum (*Deut. Med. Woch.*, 1922, XLVIII, p. 902).
- F^UGER. — Use of Paul cutivaccin in so-called rheumatic diseases of joints, from standpoint of practising physician (*Schweiz. Med. Woch.*, 10 fév. 1934, 64, p. 70).

- GATÉ, THIERS et CUILLERET. — La vaccinothérapie intraveineuse dans le traitement de début des arthrites gonococciques (*Bull. Soc. de Dermatologie et Syphil.*, mars 1934, p. 370).
- GATÉ, THIERS et CUILLERET. — Remarques sur le traitement des complications articulaires de la gonococcie, par les injections intraveineuses alternées de Gonacrine et de vaccin antigonococcique (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 6 nov. 1934).
- GAUCHER. — Le rhumatisme chronique progressif généralisé (étude clinique et radiologique) (*Thèse de Paris*, 1934).
- GAUDIER. — Réunion méd. chir. des Hôp. de Lille, 22 fév. 1926 (*Gaz. des Praticiens de Lille*, 1^{er} avril 1926).
- GAUTIER. — La crise hémoclasique (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, mars 1921, p. 156).
- GAUTRELET. — La fièvre (*In Traité de Physiologie de Roger et Binet*, t. VIII, p. 651).
- GEHLEN et OTTO. — Apparition simultanée d'affections bronchique et rhumatismale. Facteurs allergiques dans l'étiologie des deux maladies (*Deut. Med. Woch.*, 22 nov. 1929, 55, p. 1964).
- GELLIS et WINTER. — Ueber milchinjektionsbehandlung gonorrhoeischer Komplikationen (*Arch. f. Dermat. U. Syph.*, 1918-19, CXXVI, p. 267).
- GENNERICH. — Klinische Beiträge zur Kollargolbehandlung des Tripperrheumatismus und anderer akuter Folgezustände des Trippers (*Munch. Med. Woch.*, 1912, LIX, p. 811).
- GILBERT. — L'auto-sérothérapie (*Congrès de Rome*, 1894).
- GILBRIN (R.). — Sérothérapie et arthrites blennorragiques (*Thèse de Paris*, 1920-21).
- GIRAUD (R.). — Contribution à l'étude de la colloïdoclasothérapie au point de vue clinique et expérimental (*Thèse de Lyon*, 1922).
- GIRBAL. — Asthme et rhumatisme : traitement de l'asthme par injections intraveineuses de salicylate de Na (*Progrès Méd.*, n° 19, 12 mai 1934).
- GIRBAL. — Asthme et rhumatisme. L'asthme rhumatismal (*Revue du Rhumatisme*, t. III, n° 2, fév. 1936, p. 121).

- GIROUX. — Rhumatismes chroniques et leur traitement (*Baillière, édit.*, 1924).
- GLAZKO. — Autohémothérapie et sérothérapie dans les polyarthrites rhumatismales infectieuses (*Sovet. Vrach. Gaz.*, 15-31 mars 1933, p. 169).
- GODGAIN. — Rationale of vaccine therapy in chronic infectious arthritis (*J. Oklahoma M. A.*, oct. 1931, 24, p. 332).
- GOLDBAUM. — Cuti-vaccination avec le cuti-vaccin de Paul dans les rhumatismes (*Warszawskie Czasop. Lek.*, 15 sept. 1932, 9, p. 853).
- GOLDFAIN. — Specific vaccine therapy in chronic infectious arthritis (*Oklahoma M. A.*, oct. 1932, 25, p. 411).
- GORDON WATSON et ALFRED-BROWN. — Heat in chronic rheumatism (*Brit. J. Phys. Med.*, janv. 1932, 6, p. 201).
- GOUGET et MOREAU. — Accidents rhumatoïdes au cours d'une résorption d'œdèmes (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 oct. 1912, p. 290).
- GOVERNEUR. — Soc. Franç. d'Urol., séance du 19 mai 1930 (*Journ. franç. d'Urol.*, 1930, p. 613).
- GOW. — Concerning protein shock and intravenous vaccine therapy (*St Barth. Hosp. Journ.*, 1918-19, xxvi, p. 75 et 110).
- GOW. — Intravenous protein therapy (*Brit. Med. Journ.*, 28 fév. 1920, p. 284, et 1920, 1, p. 3087).
- GRABER et DUVERNAY. — Traitement des polyarthrites chroniques (*Lyon Méd.*, LXV, 23 avril 1933, n° 17, p. 501).
- GRABLI. — Recherches sur le rhumatisme gonococcique : allergie et protéinothérapie (*Thèse de Paris*, 1931).
- GRABOIS. — Traitement du rhumatisme par les injections intraveineuses de soufre colloïdal (*Journ. de Méd. de Paris*, xxxv, 11 nov. 1916, p. 168).
- GRAPIOLO et BOSCO. — *Semana Medica*, 1911, p. 542.
- GRAVE. — Cuti-vaccin de Ponndorf dans le rhumatisme (*Die Mediz. Welt.*, 16 déc. 1933, 7, p. 1793).
- GRAVIER. — Maladie sérique à la suite d'un hématome musculaire (*Lyon Médical*, 1930, 1, p. 284).

- GREFLEY. — Autogenous vaccine treatment of sixteen cases of chronic rheumatism (*Long Island med. journ.*, 1914, VIII, p. 140).
- GREENE. — Arthritis deformans : successful treatment by an auto-bacterin (*New York med. journ.*, 1912, xcvi, p. 421).
- GRENET. — Traitement du rhumatisme articulaire aigu par les injections intraveineuses d'or colloïdal (*Presse Méd.*, 21 oct. 1915, p. 410), (*Med. Press. and Circ.*, Londres, 1916, CLII, p. 302).
- GRENET et PELLISSIER. — La maladie rhumatismale (*Rev. de Méd.*, 1933, p. 279).
- GRENET et PELLISSIER. — Les rhumatismes (*Exp. Sc. Franç.*, 1933).
- GRENIER. — *Gaz. méd. de Nantes* (1^{er} août 1923).
- GRENIER et PHILIPPE. — Fièvre et ouabaine diluée dans le sérum de Ringer (*Monde Médical*, 15 nov. 1935, p. 1012).
- GRIMBERG et UZAN. — La biothérapie non spécifique de la blennorragie (*Bull. Méd.*, n° 51, 13 déc. 1922, p. 1035).
- GRINDA et BENAVENTE. — Hydarthrose guérie par désensibilisation (*La Pediatrie espagnole*, août 1926).
- GRUNEBERG et LIEBMANN. — Pyrétothérapie spécifique et non spécifique dans la blennorragie (*Munch. Med. Woch.*, 17 nov. 1933).
- GRUNZWEIG. — Valeur curatrice de la fièvre et de l'inflammation produites par des agents non spécifiques (*Med. Welt.*, 24 janv. 1931, 5, p. 122).
- GUDZENT. — Production expérimentale du rhumatisme articulaire (*Deut. Med. Woch.*, 22 juillet 1932, n° 30).
- GUDZENT. — Étude et traitement du rhumatisme et de la goutte à l'aide d'allergènes spécifiques (*Deuts. med. Woch.*, t. 61, 7 juin 1935, p. 901).
- GUICHARD. — Traitement du rhumatisme blennorragique par le sérum antiméningococcique (*Année Méd. de Caen*, nov. 1911, n° 14).
- GULDBERG. — Essai de traitement des complications blennorragiques par les injections soufrées intramusculaires (*Dermat. Woch.*, 28. déc. 1935, p. 1619).
- HALLION. — Les principes de la vaccinothérapie curatrice (*Monde Méd.*, 15 mars 1922).

- HALLION. — Résultats pratiques de la lactoprotéinothérapie (*Revue Biol. Appl.*, mars 1924).
- HALLION et LAIGNEL-LAVASTINE. — Recherches sur la rapidité de la circulation capillaire de la peau dans divers cas pathologiques (*C. R. Soc. de Biol.*, LIV, 1902, p. 1014).
- HALPHEN et AUCLAIR. — Pyrétothérapie par moyens physiques thermogènes (*Rapport au XXIII^e Congrès français de Médecine, Québec, 1934* — Masson, édit).
- HAMEL. — Die Behandlung des Trippers bei Frauen mit pyrifler (*Dermat. Zeitschrift.*, LX, avril 1931, p. 404).
- HAMEL, CHAVAROT, LALANNE et DUMONT. — Modifications du sang au cours de la pyrétothérapie soufrée (*Soc. médico. psychologique*, 28 janv. 1935).
- HANAU. — Pyrétothérapie dans l'arthrite chronique (*Gazz. d. Osp.*, 26 fév. 1933, 54, p. 257).
- HARKAVY et HEBALD. — Association of infectious asthma and arthritis from point of view of bacterial allergy (*Arch. of Int. med.*, t. XLIX, n° 4, avril 1932, p. 698).
- HARRISSON. — Vaccinothérapie (1 vol. *Londres*).
- HARRISSON. — Gonorrhea Phylacogen : report on an investigation into its value in the treatment of some gonococcal infections (*Lancet*, II, 15 nov. 1913, p. 1375).
- HARVIER (P.). — Le choc en thérapeutique (*Baillière, édit.*, 1934).
- HASHIMOTO. — Fieberstudien : Uber die spezifische überempfindlichkeit des wärmzentrums an sensibilisierten tieren (*Arch. f. exp. path.*, 1915, t. LXXVIII, p. 370).
— Ueber den einflubunmittelbarer erwärmung und abkühlung des wärmzentrums auf die temperaturwirkungen von verschiedenen pyrogenen und antipyritischen substanzen (*ibidem*, p. 394).
- HAUDUROY. — Quelques remarques sur la vaccination et la vaccinothérapie (*Bull. Méd.*, n° 46, 7 nov. 1923, p. 1275).
- HAVRANEK. — L'autohémothérapie dans les ostéo-arthrites tuberculeuses et dans d'autres maladies aiguës et chroniques (*Rev. Méd. Franç.*, 27 avril 1927, p. 329).

- HAWORTH. — The treatment of gonococcal arthritides by sensitized gonococcal vaccine (*Br. Med. Journal*, 5 janv. 1918).
- HERDOLO. — Sérothérapie antiméningococcique dans les complications de la blennorrhagie (*Nouveau traité de médecine Rogér, Vidal et Teissier*, 1925).
- HERESCO et CEALIC. — Le traitement des complications articulaires de la blennorrhagie par des injections de sérum antiméningococcique (*Journ. d'Urol. Med. et Chir.*, 15 avril 1912, p. 477).
- HERESCO et STROMINGER. — Ueber die behandlung der lokalen und allgemeinen Komplikationen der gonorrhoea durch antimeningokokken seruminjektion (*Verhandl. d. deutsch. gesellsch. f. urol.*, 1913, 4, p. 102).
- HERMAN (O.). — Gonorrhöisches erythema nodosum bei einem knaben, nach intravenösen Kollargol-injektionen geheilt (*Munch. Med. Wochen.*, 1905, LII, p. 1719).
- HEUCH. — Usual and unusual reactions to fever therapy (protein therapy) (*Arch. Int. Med.*, janv. 1932, 49, p. 1).
- HEUCH, SLOCUMB et POPP. — La Pyrétothérapie ; ses résultats dans l'arthrite gonococcique, les arthrites infectieuses chroniques et les autres formes de rhumatisme (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 18 mai 1935, vol. 104, n° 20, p. 1779).
- HEUMANN. — Importance de l'examen sanguin et valeur du « Spiroprotasin » (préparation protéique) dans le traitement du rhumatisme (*Med. Welt.*, 1^{er} sept. 1928, 2, p. 1313).
- HOFFHEINZ. — Auto-hémothérapie dans l'arthrite gonococcique (*Arch. f. Klin. Chir.*, 1927, 114, p. 567).
- HOFFHEINZ. — Étude expérimentale sur l'action des troubles de la fonction nerveuse sur les inflammations et les résorptions articulaires (*Archiv. f. Klin. Chir.*, t. CLXIV, 17 fév. 1931, p. 750).
- HOFFMANN et PEEMOLLER. — Injections parentérales d'une émulsion sulfurée dans le rhumatisme (*Med. Welt.*, 6 déc. 1930, 4, p. 1766).
- HORN. — Traitement des arthrites chroniques par la fièvre (Pyripher) (*Munch. Med. Woch.*, 25 nov. 1932, p. 1438), (*Verhandl. d. deutsch. orthop. Gesselsch. Kong.* 27, p. 188, 1933).

- HUBER (J.). — Sérothérapie antidiphthérique et rhumatisme articulaire aigu (*C. R. Soc. de Pédiatrie de Paris*, 21 nov. 1933, p. 451, séance du 19 déc. 1933).
- HUBER. — Rhumatisme articulaire aigu et sérothérapie (*Paris Méd.*, 2 juin 1934, p. 487).
- HUDELO et GARNIER. — Les réactions fébriles de la vaccination antichancreuse (*Bull. Soc. Franç. de Dermato-syphil.*, juillet 1928, n° 7, p. 757 et 760).
- HUGHES. — Autogenous vaccines in the treatment of chronic joint affections (Rheumatoid arthritis and gonorrheal arthritis) (*Brit. Med. Journ.*, 1913, 1, p. 1267).
- HUNT, ERVIN et NILES. — Protéinothérapie : altérations hémocytologiques secondaires aux injections intraveineuses de bacilles morts (typhoïd et paratyp. A. et B.) (*Amer. Journ. of the Med. Sc.*, janv. 1935, 189, p. 95).
- INGMAN. — Traitement des épидidymites et des arthrites gonococciques par injection intraveineuse d'auto-sang hémolysé (*Finska lakansälls. handlingar*, nov. 1933, 75, p. 1051).
- IRONS. — The treatment of gonococcus arthritis by injections of dead gonococci, and the clinical reaction which follows the injections (*Arch. Int. Med.*, 1908-1, p. 431). (*J. Infect. Dis.*, 1908-V, p. 279).
- ISACSON. — Zur parenteralen kaseintherapie (*Deut. Med. Woch.*, 1921, p. 45).
- JACOBSON (E.). — Le « Pyrifer » dans les polyarthrites rebelles (*Therapie der Gegenwart.*, fév. 1934, 75, p. 93).
- JACQUET, ROQUEJEUFFRE et ALAVOINE. — Dilatation des bronches et rhumatisme chronique déformant. Action simultanée et très favorable de la vaccinothérapie sur la bronchorrhée et les poussées articulaires (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 mars 1928, p. 592).
- JAUBERT (A.). — Vaccinothérapie dans la blennorrhagie aiguë et chronique (*Les Sciences Méd.*, 30 sept. 1926).
- JAUREGG WAGNER. — Mécanisme d'action du traitement par l'infection ou par la fièvre (*Klin. Woch.*, 6 avril 1935, p. 481).

- JEANNENEY (G.). — Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans le traitement du rhumatisme articulaire chronique (*Progrès Méd.*, xxxii, 7 avril 1917, p. 134).
- JENKINS. — The anaphylactic basis of rheumatism. (*Brit. Med. Journal*, 3 fév. 1934, p. 186).
- JIMENEZ DIAZ. — Allergie dans le rhumatisme (*Med. Latina*, mars 1933-6, p. 91).
- JOBLING. — The influence of non specific substance on infections (*Arch. of Intern. Med.*, 15 juin 1917, xix, p. 1042).
- JOBLING et PETERSEN. — The non specific factors in the treatment of disease (*Journ. Exper. med.*, 1914, xvi, p. 321). (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 3 juin 1916, p. 1753).
- JOLTRAIN (E.). — Nouveaux horizons en médecine. Rôle de l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie (*Conférence aux Journées méd. de Bruxelles*, 25 juin 1922).
- JOLTRAIN (E.). — Autosérothérapie avec sérum iodé dans les arthrites chroniques déformantes (*Gaz. Méd. de France*, 15 mai 1933, p. 367), (*Communication au III^e Congrès International du Rhumatisme, Paris*, octobre 1932), (*Presse Médicale*, 1932, II, p. 1886).
- KABISCH. — Cuti-vaccination avec le vaccin Paul dans les affections rhumatismales et les névralgies (*Berl. Tierarztl. Woch.*, 7 oct. 1927, 43, p. 661).
- KAEMMERER. — Allergische diathese u. allergische erkrankungen (*Munich*, 1 vol., 1926).
- KAISER et LOBEL. — Cuti-réaction allergique dans le rhumatisme (*Med. Klin.*, 27 juillet 1928, 24, p. 1160).
- KANTARDJIAN. — Arthrite blennorragique mono-articulaire rebelle, guérie par le Propidon (*Marseille Méd.*, 25 mars 1927, p. 404).
- KARP. — Autohémothérapie, nouvelle méthode dans le rhumatisme articulaire aigu (*Munch. Mediz. Wochen.*, 6 nov. 1931, 78, p. 1913).
- KATZENELBOGEN. — La protéinothérapie (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, août 1922, XLII, p. 510).
- KAUDERS. — Pyrétothérapie (*Wien. Mediz. Woch.*, 13 oct. 1934, 42, p. 1125).

- KAZNELSON. — Pratische proteinkoerpertherapie (*Therap. Halbmonatshefte*, 1921, p. 266).
- KECKEISEN. — « Sanarthrit » dans les affections articulaires des chevaux (*Zeitsch. f. Veterin. mit. besonderer Büncksichtig. d. Hyg.*, avril 1928, 40, p. 144).
- KEEFER et MYERS. — Pathogenesis of degenerative arthritis (*Journ. of the Am. Med. Association*, 17 mars 1934, 102, p. 811).
- KEERSMAEKERS. — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par le Salicylate de soude à doses massives et les méthodes de choc (*Paris Médical*, 31 oct. 1925, p. 359).
- KEIFFENHEIM. — Diagnostic de la maladie rhumatismale et allergie (*Munch. med. Wochen.*, n° 32, 7 août 1936, p. 1299).
- KHATER. — Injection intraveineuse de vaccin antigonococcique (*Journ. d'Urol.*, 1927, t. XXIV, n° 6, p. 559).
- KING. — Advantages and disadvantages of various methods of producing therapeutic fever at present time (*Physical therap.*, avril 1931, 49, p. 149).
- KISSIN et BIENNAN. — Influence of hyperpyrexia on velocity of blood flow (*Proç. of Soc. for Exper. Biol. and Medic.*, janv. 1933, 30, p. 527).
- KLEEMANN. — Behandlung der weiblichen gonorrhoe mit intravenosen Kollargolinjektionen (*Monats. f. Geburtsh. U. Gynack.*, 1919, L, p. 363).
- KLINGE (F.). — Experimentelle untersuchungen über die gewebliche ueberempfindlichkeit der gelenke (*Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellschaft.*, avril 1929, 24, p. 13).
- KLINGE (F.). — Neuere untersuchungen über rheumatismus (*Klin. Wochen.*, VIII, n° 31, 30 juillet 1929, p. 1478).
- KLINGE (F.). — Die Eiweissüherempfind lichkeit der Gelenke (*Beiträge zur pathol. anat.*, 19 nov. 1929, t. 83, p. 185).
- KLINGE. — Anatomie, pathologie et pathologie générale du rhumat. (*Med. Geselleschaft*, Leipzig, 2 juin 1931).
- KLINGE. — Nouvelles recherches sur le rhumatisme (*Schweiz. med. woch.*, 15 août 1933), (*Wiener med. woch.*, 1933, n° 40).

- KLINGE et FRICKE. — Inflammation anaphylactique expérimentale des articulations (*Krankheitsforschung*, vol. 9, fasc. 2, avril 1931, p. 81).
- KOBAK. — Heat therapy in chronic arthritis (*Arch. phys. therapy*, avril 1933, 14, p. 200).
- KOLMER. — Present states of non specific proteintherapy (*Journ. south. Carolina M. A.*, mai 1931, 27, p. 129), (*Clin. med. and Surg.*, juillet 1931, 38, p. 471).
- KOLOPP. — A propos de la vaccinothérapie intraveineuse antigonococcique (*Bull. de la Soc. de Dermatol.*, 1933, p. 634).
- KONCHALOVSKIY. — Rhumatisme et allergie (*Klinisch. Meditsina*, 1933, 11, p. 985).
- KONTESCHWELLER (T.). — Pyrétothérapie (*Thèse de Paris*, 1918).
- KONTESCHWELLER (T.). — L'action thérapeutique de la fièvre (*Journal de Méd. de Paris*, xxxix, 1920, p. 109).
- KOPACZEWSKI. — Pharmacodynamie des colloïdes, t. II (*Paris*, 1923).
- KOPACZEWSKI. — La protéinothérapie aspécifique (*Les Journées méd. de Bruxelles*, juin-juillet 1924), (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 27 juil. 1924, p. 472).
- KOVACS (R. et J.). — Physical therapy against protein shock treatment in acute arthritis (*New York State J. Med.*, 1^{er} oct. 1933, 33, p. 1148).
- KRASSILCHIK. — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie intraveineuse dans l'épididymite et le rhumatisme blennorragiques (*Thèse de Paris*, 1931).
- KRASUSKI. — Cuti-vaccination dans le traitement du rhumatisme articulaire chronique (cuti-vaccin Paul) (*Polska gaz. lek.*, 9 sept. 1928, 7, p. 669).
- KRISHNAN. — Non specific protein therapy (*Indian m. gaz.*, déc. 1931, 66, p. 682).
- LAFFITTE et MAY. — Ectosympathoses (*in Nouveau Traité de Patho. Int.*, Doin, édit., 1928, p. 735).
- LAFFITTE et MAY. — Rhumatisme chronique (*in Nouveau Traité de Patho. Int.*, Doin, édit., 1928, p. 858).

- LAIGNEL-LAVASTINÉ. — Sympathique et rhumatisme (*Nutrition*, n° 3, p. 305).
- LAMPE. — Die behandlung chronischer arthritiden mit proteinkoernern insbesondere mit « Sanarthrit » (*Therapie der Gegenwart*, 1921, p. 93), (*Therap. Monatshefte*, 1921, p. 420).
- LANGERON. — Principes généraux et règles pratiques en matière de vaccinothérapie (*Pratique méd. franç.*, août 1924, p. 717-729).
- LANGERON. — Les phénomènes de choc (*Gaz. des Hôp.*, 2 et 9 janv. 1926, p. 5 et 37).
- LANGERON. — Compréhension et délimitation de l'anaphylaxie clinique (*Journ. méd. franç.*, mai 1930, p. 154).
- LANGLOIS. — Rhumatisme blennorragique à forme aiguë traité par les injections de sérum antigonococcique (*Soc. de Méd. Mil. Franç.*, 1921, XV, p. 296).
- LARAT. — L'injection intratissulaire d'eau minérale d'Uriage (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1^{er} avril 1925, n° 15).
- LARGET, LAMARE, PHILIPPE et LECOQ. — Quel est le mode d'action des vaccins thérapeutiques (*Soc. de Pathologie comparée*, 7 juillet 1936).
- LARSEN et JANSON. — Réaction leucocytaire après injection de protéine non spécifique (« proteolac ») (*J. lab. et Clin. Méd.*, janv. 1931, 16, p. 362).
- LASSERRE. — Traitement de l'arthrite blennorragique par le sérum antiméningococcique (*J. de Méd. de Bordeaux*, 11 mai 1913, XLIII, p. 291).
- LATZEL. — Protéinothérapie dans l'arthrite déformante (*Wien. Klin. Woch.*, 18 nov. 1926, 39, p. 1369).
- LAUMONIER. — La colloïdothérapie. Résultats cliniques (*Alcan, édit.*, 1920).
- LAUMONIER. — La thérapeutique par la fièvre (*Gaz. des Hôp.*, XLIII, 1920, p. 1617).
- LAURENCE. — L'autoplasmothérapie de l'arthrite gonococcique (*Rev. Gén. de Clin. et de Thér.*, 1923, XXXVII, p. 571).
- LAUTMAN. — Arthritis as manifestation of bacteriological allergy (*Journ. Arkansas m. soc.*, mai 1932, 28, p. 223).

- LAVANDERA. — Réinjection du liquide articulaire dans un cas d'arthrite gonococcique (*Med. Journ. and Record.*, 5 nov. 1924, cxx, n° 9).
- LAWLER. — Modern therapy of rheumatism. (*Lancet*, 1^{er} janv. 1934, 54, p. 9-13).
- LEBEUF (F.). — La vaccinothérapie antigonococcique (*Thèse de Lyon*, 1924).
- LE FLOCH. — Association iodo-soufrée en milieux aqueux dans le traitement du rhumatisme chronique (*Thèse de Paris*, 1928).
- LE FLOCH. — L'autosérothérapie dans les rhumatismes chroniques (*Presse Méd.*, 6 août 1930, p. 1061).
- LE FLOCH. — Considérations générales et pratiques sur les rhumatismes chroniques (*Monde Méd.*, 1-15 août 1932, p. 803).
- LE FUR. — Traitement des arthrites blennorragiques rebelles par les injections intra-articulaires de sérum antiblennorragique (*Soc. de Méd. de Paris*, Sc. du 29 mars 1924).
- LELLO POSTELLA. — Tratamento do reumatismo pelo enxofre coloidal (*Thèse de Lisbonne*, 1916).
- LEMIERRE et DESCHAMP. — Etude cytologique et bactériologique d'une arthrite à gonocoques traitée par le sérum antiméningococcique (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 12, 21 avril 1921, p. 489).
- LE MOIGNIC, SÉZARY et DEMONCHY. — Action thérapeutique du lipo-vaccin antigonococcique (*Soc. de Biologie*, 8 février 1919).
- LENORMANT. — Sur le traitement de l'arthrite blennorragique (*Bull. Soc. de Chir.*, Sc. du 13 avril 1921, p. 492).
- LEPRÊTRE. — Etude des injections de lait en thérapeutique (*Thèse de Paris*, 1934).
- LÉRI (A.). — Maladies diathésiques et anaphylaxie (*La Clinique*, 18 oct. 1912, n° 42), (*Journ. de diététique et de bactériothérapie*, n° 3, mars 1919).
- LERICHE et POLICARD. — Problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os (1 vol., 1926).

- LE ROY DES BARRES (Mme). — Les rhumatismes de la chimiothérapie (*Thèse de Paris*, 1935).
- LESNÉ et DUFOUR. — Un cas de mort par choc colloïdoclasique (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, Sc. du 29 nov. 1921, XLV, p. 604).
- LESZLENYI et WINTERITZ. — Zur intravenösen auwendendug des Arthigon bei den gonorrhöischen erkrankungen des Weibes (*Wien. Med. Wochen.*, 1914, n° 8).
- LHERMITTE (J.). — Le traitement des rhumatismes chroniques et des algies par le venin d'abeilles (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1935), (*L'Echo Médical du Nord*, 19 janv. 1936, p. 65).
- LIAN, POINCLoux et COPELOVICI. — Vaccination régionale par la porte d'entrée. Traitement des complications articulaires de la blennorrhagie (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 5 juillet 1929, p. 1002).
- LING. — The mechanism of reaction of non specific protein agents in the treatment of disease : the influence of various agents on temperature and leukocyte counts in normal persons and in rabbits (*Arch. Int. Med.*, 1925, XXXV, p. 598).
- LITTEN et WEIL. — Pathogénie de l'arthrite chronique (*Deut. archiv. f. Klin. mediz.*, t. CLXX, n° 3, 25 mars 1931).
- LEWELLYN. — Aspects of rheumatism and gout. Their pathogeny, prevention and control. (1 vol. *Londres*, 1927).
- LOEB. — La théorie des phénomènes colloïdaux (*Alcan, édit.*).
- LOEBEL et SIMO. — Le traitement ambulatoire des affections articulaires et des myalgies à évolution chronique par les médications de choc non spécifiques (*Medizin. Klinik.*, t. XXVI, n° 10, 7 mars 1930).
- LOEPER. — Vaccinothérapie en médecine et en chirurgie (*L'Evolution thérapeutique*, 1928-1929).
- LOEPER. — Le traitement médicamenteux du rhumatisme chronique (*Monde Médical*, 1^{er} janv. 1935, p. 3).
- LOEPER. — Le soufre dans les rhumatismes chroniques (*Schweizerische medizin. Wochen.*, 8 déc. 1935, n° 49, p. 1124).
- LOEPER et BORY. — Le soufre en biologie et en thérapeutique (*Doin, édit.*, 1932).

- LOEPER et DEGOS. — La vaccinothérapie du rhumatisme articulaire aigu (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 10 oct. 1930, p. 1463).
- LOEPER et DEGOS. — Comment orienter le traitement du rhumatisme chronique (*Progrès méd.*, 30 oct. 1930, p. 1877).
- LOEPER et WAHRAM. — Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans le rhumatisme articulaire aigu (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 16 juillet 1915, p. 643), (*Progrès méd.*, août 1915, p. 449).
- LOEPER, WAHRAM et BERTHOMIEU. — Les injections intraveineuses de soufre colloïdal dans quelques rhumatismes chroniques (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 23 juillet 1915, p. 651), (*Progrès méd.*, sept. 1915, p. 461).
- LOEWENSTEIN. — Résultats favorables de la protéinothérapie dans le rhumatisme (*Fortschritte der therapie*, 10 déc. 1927, 3, p. 816).
- LOEWENSTEIN et FEE — Traitement du rhumatisme chronique par le collargol (*Klin. Wochen.*, t. VII, 39, 23 sept. 1928, p. 1860).
- LOMBARD, BÉGUET et GOINARD. — (rapport de Bazy) Traitement de l'arthrite à gonocoques par l'injection intra-articulaire de vaccin antigonococcique (*Bull. Soc. de Chir.*, 25 juin 1924, p. 783).
- LOP. — Arthrite blennorragique aiguë avec hydarthrose. Tentative d'autosérothérapie, guérison (*Gaz. des Hôpitaux*, 19 sept. 1912, p. 1489).
- LORENZ. — Résultats favorables avec le « protasin » et le « spiro-protasin » dans le rhumatisme (*Med. Welt.*, 15 oct. 1927, 1, p. 1403).
- LUIZY. — Quelques observations de rhumatisme blennorragique traité par vaccinothérapie et sérothérapie (*Thèse Paris*, 1920).
- LUKES, KLEIN et WAGNEROVA. — Pyrétothérapie et vaccins pyrétogènes (*Casopis Leham Ceskych*, Prague, 22 sept. 1933, 72, p. 1144).
- LUMIÈRE (A.). — Rôle des colloïdes chez les êtres vivants (*Masson, édit.*, 1921).
- LUMIÈRE (A.). — Anaphylaxie (*Baillière, édit.*, 1932).
- LUMIÈRE (A.). — Colloïdes et micelloïdes. Leur rôle en biologie et en médecine (*Maloine, édit.*, 1933).

- LUMIÈRE et Mme MARTOLOY. — Mode d'action de l'autohémothérapie (*C. R. Acad. des Sciences*, 9 mai 1927, 184, p. 1136).
- LUMIÈRE et SONNERY. — Vitesse de sédimentation et hyperthermie (*C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, t. CXII, n° 14, p. 1414).
- LUTHLEIN. — Ueber Vahzinetherapie der gonorroischen komplikationen (*Arch. of Dermat.*, 1916, t. CXXIII).
- LUTHLEIN. — Zur kenntnis der wirkung der vakzens (*Wien. klin. Wochen.*, 1916, 29, p. 253).
- LYON. — Ce que tout médecin doit connaître de la vaccinothérapie (*Bull. Méd.*, 2 août 1922).
- MAGRASSI. — Experimental infectious rheumatism and streptococcal focal infection (*Acta rheumatologica*, mai 1933).
- MALIWA. — Bases du traitement des maladies articulaires suivant les différents degrés (*Wien. Klin. Wochen.*, t. XLIII, n° 48, 27 nov. 1930).
- MALLETERRE (F.). — Les sérums et les vaccins dans le traitement actuel du rhumatisme et de l'orchite blennorragiques (*Thèse de Paris*, 1913).
- MALLETERRE. — Antiméningococcic serum in the joint manifestations of gonorrhea (*New-York Med. Journ.*, 1916, CIII, p. 1024).
- MANINE. — Note sur un cas d'arthrite purulente du genou à diplocoque non encapsulé, guérie après injection de rhodium B. colloïdal électrique (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 6 juin 1913, p. 1138).
- MARINESCO. — Rhumatisme chronique (*in Traité de Roger, Vidal et Teissier*, t. XXII).
- MARINESCO et GREGORESCO. — Quelques dates sur l'usage thérapeutique du venin d'abeilles dans les manifestations nerveuses rhumatoïdes (*Rom. Méd.*, 15 mars 1935).
- MARKSON et OSBORN. — Treatment of arthritis by sustained fever therapy (*Illinois med. journal*, vol. LX, n° 5, nov. 1931, p. 397).
- MAROTTA. — Sobre un caso de arthritis blennorragica de la columna vertebral cervical en una nina de diez anos, tratado per la nucleo-proteina gonococcica (*Rev. Sud. Amer. de endocrinol*, Buenos-Ayres, 1922, p. 139).

- MARVIN. — Value of intravenous vaccine therapy in rheumatism. (*Military surgeon*, août 1933, 73, p. 74).
- MARY (I. K.). — Le traitement de la blennorragie de l'homme (*Zeitschr. f. aryl. forthld.*, 1935, p. 495).
- MASSALONGO et VIVALDI. — Le iniezioni endovenose di zolfo colloidale nel reumatismo poliarticolare acuto e cronico (*Fracastoro*, 1916, XII, p. 49), (*Riforma med.*, 1916, XXXII, p. 781).
- MASSELOT et BLOCH. — Hétérohémothérapie spécifique dans le rhumatisme (*Revue tunisienne d. Sc. méd.*, janv. 1928, 22, p. 1).
- MAUTÉ. — Quelques réflexions sur la vaccinothérapie dans la pratique courante (*Journ. de Méd. de Paris*, 11 mars 1922).
- MAY. — Le rhumatisme chronique vaso-moteur (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 24 avril 1931, p. 646), (*Revue de Méd.*, 1932, p. 264).
- MAYER. — Traitement des arthrites gonococciques par la vaccination régionale par la porte d'entrée (*Thèse de Paris*, 1931).
- MENZER (A.). — Die reizbehandlung der akuten gelenkrhumatismus (*Mediz. Klinik.*, 1922, p. 1022).
- MERKIN. — Principes de l'action de choc en thérapeutique (*Wien. med. Wochen.*, 13 oct. 1934, n° 42, p. 1143).
- MERKLEN. — Emploi de la médication colloïdale dans la fièvre typhoïde et le rhumatisme (*Soc. de Thérapeutique*, 10 avril 1918).
- MERKLEN. — Rhumatismes chroniques et système nerveux végétatif (*Bull. Médical*, 28 juin 1930, n° 28, p. 483).
- MERKLEN et MINVIELLE. — Effets favorables du sérum de Stérian dans un cas d'arthrite gonococcique (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 26 janv. 1923, p. 116).
- MESTER. — Indications for use of Paul cuti-vaccin in rheumatism (*Acta rheumatol.*, mai 1931, 3, p. 33).
- MICHAR. — Maladie sérique post-opératoire à la suite d'un épanchement séreux sous-cutané chez une sensibilisée (*Lyon Médical*, 1925, II, p. 468).
- MICHEL (G.). — Traitement des arthrites gonococciques en évolution

- (*Rapport au XXXV^e Congrès français de Chirurgie, Paris, 1926*),
(*Bruxelles Méd.*, 1925-26, VI, p. 1510).
- MICHEL (L. L.). — Gonorrheal arthritis treated with a non specific protein injection (*Internat. J. Surg.*, 1921, XXXIV, p. 204).
- MICHON. — Arthrite blennorragique du coude traitée par les injections intra-articulaires de sérum antigonococcique (*Bull. Soc. de Chir.*, Sc. du 21 juin 1922, p. 920).
- MIDDLETON. — Protein therapy ; its use in chronic infectious arthritis (*Glasgow med. journ.*, 1923, C, p. 124).
- MILLER. — The non specific character of vaccinothrapy (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, LXIX, 8 sept. 1917, p. 765).
- MILLER. — Revue critique de la littérature sur le rhumatisme chronique (*Archives of Internal. medicine*, janv. 1936, p. 213).
- MILLER et LEWIN. — Evidence of the anaphylactic character of intermittent hyarthrosis (*Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 12 avril 1924, p. 1177).
- MILLER et LUSK. — The use of foreign protein in the treatment of arthritis (*Journ. of ther Amer. med. Assoc.*, 3 juin 1916, p. 1756 ; 30 déc. 1916, p. 2010).
- MINET et LEGRAND. — Arthrites blennorragiques traitées par l'injection périarticulaire d'argent colloïdal (*Réunion méd. chirurgicale des Hôp. de Lille*, 19 fév. 1923).
- MNATZAKANOFF. — Collargol dans le rhumatisme articulaire aigu (*Vrach. Gaz.*, 31 oct. 1931, 35, p. 1496).
- MOEWES. — Die behandlung des akuten gelenksrheumatismus mit elektrokolloidalen silberpräparaten (*Therap. d. Gegenw.* 1917, XIX, p. 286).
- MONDOR. — Les arthrites gonococciques (*Masson, édit.*, 1928, pp. 326, 352, 357, 359, 379).
- MONDOR. — Quelques traitements récents des arthrites gonococciques aiguës (*Paris Médical*, n° 28, 11 juillet 1931, p. 37).
- MOULONGUET. — Traitement des arthrites gonococciques (*Gaz. des Hôp.*, 8 sept. 1922), (*J. de Méd. et de Chir. pratiques*, 10 nov. 1922).

- MOURICHAUD (G.) et MICHEL (P.). — Rhumatisme chronique (*In Traité de Sergent*, t. XXIII, p. 523).
- MOUTIER et RACHET. — Incidents et accidents de l'autohémothérapie (*Presse Méd.*, 15 août 1923, p. 708).
- MUCHA et RIEGER. — Zur Malariabehandlung der gonorrhoe (*Wien. Kl. Woch.*, XLVI, 9 juin 1933, p. 719).
- MULLER et THANNER. — Ueber parenterale eiveiss injection (*Med. Klin.*, 1916, 12, p. 1120).
- MULLER et WEISS. — *Wien. Klin. Woch.*, 1913, LX, p. 1185.
- MULLER et WEISS. — Fieber behandlung gonorrheischokomplikationen (*Wien. Klin. Wochen.*, 1916, 29, p. 249).
- MULZER (P.). — La pyrétothérapie dans les affections cutanées et vénériennes (*Arch. F. Dermat.*, 1935, t. CLXXII, p. 131).
- MULZER et KEINING. — La pyrétothérapie maximale dans les infections ; son utilisation pour le traitement de la gonococcie (*Deut. Mediz. Woch.*, t. LVII, n° 12, 20 mars 1931).
- MUNK. — A propos de l'action thérapeutique des corps protéiques et en particulier du traitement des affections articulaires par le Kaseosan, le Sanarthrit, les acides nucléiques et autres substances (*Deutsche Medizin. Wochen.*, t. XLVII, 5, 3 fév. 1921, p. 119).
- MURRAY-LYON. — Non specific protein therapy in rheumatic conditions (*Edinburgh m. Jour.*, oct. 1932, 39, p. 619).
- NADJAFZADEH. — Contribution à l'étude des arthropathies protéiniques (*Thèse de Lyon*, 1932).
- NAGGIAR (E.). — La vaccination régionale par la porte d'entrée (*Bull. de la Soc. Royale de Méd. d'Égypte*, t. VII, 1929-30).
- NAGY. — Injection cutanée du cuti-vaccin de Paul, dans les rhumat. (*Gyogyaszat.*, 29 nov. 1931, 71, p. 755).
- NAST et RIEBE. — Augenblickliches urteil über die behandlung der Weiblichen gonorrhoe durch impfmalaria (*Dermat. Zeitschrift.*, LX, avril 1931, p. 427).
- NEGRO. — La polyarthrite primitive ankylosante dépend-elle d'altérations de l'appareil végétatif méso-diencephalique ? (*XIV^e réunion neurologique internationale, Paris*, 5 et 6 juin 1934), (*in Presse Méd.*, 12 sept. 1934, p. 1429).

- NETTER. — Emploi de la sérothérapie non spécifique dans le traitement des arthrites aiguës (*Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 29 avril 1921, p. 573).
- NETY. — Le traitement des arthrites gonococciques aiguës par la vaccinothérapie spécifique intraveineuse, associée à la gonacrine (*Thèse de Lyon*, 1933-34).
- NICHOLS. — Intravenous vaccine therapy (*Wash. Med. Am.*, 1919, XVIII, p. 35).
- NICOLAS, GATÉ et DUPASQUIER. — Nouveaux essais d'autohémothérapie dans les dermatoses. Réactions du type sérique consécutives (*Ann. de Dermat. et de Syphil.*, avril 1922, n° 4, p. 163). (*Journal de Méd. de Lyon*, 20 mai 1922).
- NICOLAS, GATÉ, DUPASQUIER et DUMOLLARD. — Autohémothérapie et choc hémoclasique (*Soc. de Biol. de Lyon*, 14 mai 1923).
- NICOLL. — The use of antistreptococcus serum in chronic arthritis (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1914, LXIII, p. 2225).
- NICOLLE. — Les antigènes et les anticorps (*Masson, édit.*, 1920).
- NIEL. — Étude clinique et thérapeutique de quelques cas de rhumatisme chronique (*Thèse de Paris*, 1925).
- NISIAEFF. — Injections de soufre dans le rhumatisme (*Klin. Med.*, 1930, 8, p. 323).
- NOGUÈS. — Traitement des complications de la blennorrhagie par le sérum antiméningococcique (*Assoc. franç. d'Urol., Paris*, oct. 1911).
- NOGUÈS. — *Soc. Franç. d'Urol.*, 16 mai 1927.
- NOLF. — De l'action antithermique et anti-infectieuse des injections intraveineuses de peptone (*C. R. Soc. de Biol.*, 1916, LXXIX, p. 649).
- NOLF. — Du traitement des arthrites aiguës par le salicylate de Na associé aux injections intraveineuses de peptone (*Presse Méd.*, 23 sept. 1918, p. 485).
- NOLF. — Les injections intraveineuses de peptone dans les maladies infectieuses (*Presse Méd.*, 24 fév. 1919).
- NORSA. — Arthrites et arthroses (*Gaz. d. Osp.*, 2 et 9 août 1931, 52, p. 965).

- ŒSER. — Cuti-vaccin de Paul dans le rhumatisme (*Schweiz. Med. Woch.*, 10 fév. 1934, 64, p. 69).
- ŒTTINGER et DEGUINGAND. — Sérothérapie des arthropathies blennorragiques (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 28 avril 1921, p. 532).
- OLTRAMARE. — Traitement des arthrites gonococciques en évolution. (*XXXV^e Congrès français de Chirurgie, Paris*, oct. 1926).
- ORIEL et BARBER. — Proteose in urine excreted in anaphylactic and allergic conditions (*Lancet*, 2 août 1930, II, p. 231), (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1931, XXIV, p. 1171).
- PAGNIEZ. — L'antianaphylaxie (*Journal Méd. Franç.*, mars 1922).
- PAILLARD. — Thérapeutique des infections par les chocs (*Journ. Méd. Franç.*, mars 1922).
- PARAF. — Sérothérapie antigonococcique (*Thèse Paris*, 1919-1920).
- PARISOT et SIMONIN. — Les vaccins et la pratique de la vaccinothérapie (*Maloine, édit., Paris*, 1925).
- PASTEUR VALLÉRY-RADOT. — La théorie anaphylactique-pathogénie, diagnostic et traitement des affections anaphylactiques (*Rev. de Tech. méd.*, déc. 1927, n° 74).
- PASTEUR VALLÉRY-RADOT. — Les maladies par hypersensibilité (*Semaine des Hôp. de Paris*, mars 1930).
- PASTEUR VALLÉRY-RADOT. — Ce qu'on doit entendre en médecine par anaphylaxie (*Presse Méd.*, 5 juillet 1930, p. 905).
- PASTEUR VALLÉRY-RADOT. — Désensibilisation ou accoutumance (*Presse Méd.*, 14 avril 1934).
- PASTEUR VALLÉRY-RADOT et MAURIC. — Goutte et allergie (*Rapport au Congrès de la goutte, Vittel*, sept. 1935, p. 322).
- PASTEUR VALLÉRY-RADOT et ROUQUES. — Les méthodes de désensibilisation en clinique (*Journ. méd. franç.*, mai 1930, p. 184).
- PATAKI. — Behandlung der polyarthritidis rheumatica acuta mit intramuskulären oder subkutanen injektionen von « Pyralgin » (Melubrinlösung) (*Deut. med. Woch.*, 1914, XL, p. 858).
- PAULSEN. — Cuti-vaccin de Paul dans le rhumatisme (*Wien. Med. Wochen*, 17 fév. 1934, 84, p. 224).

- PAVIOT, LAGÈZE et NAUSSAC. — Les arthropathies protéiniques (*Gaz. des Hôp.* 27 fév. 1932, p. 299), (*Journ. de Méd. de Lyon.* 20 janv. 1933, p. 52).
- PAWLAS. — Das fieber als ergänzungstherapie der gonorrhoe. (*Dermatol. Wochen.* xcv, 1 oct. 1932, p. 1439).
- PAYENNEVILLE. — Traitement du rhumatisme blennorragique par des injections intraveineuses de vaccin antityphique (xix^e *Congrès français d'urologie, Paris*, 8 oct. 1919.).
- PAYENNEVILLE et CHEVASSU. — Traitement du rhumatisme blennorragique par des injections intraveineuses de vaccin antityphique (*Rev. de Chir.* 1919 ; LVII, p. 764).
- PEHU. — L'antianaphylaxie (xv^e *Congrès français de médecine. Strasbourg*, oct. 1921).
- PEHU et BERTOYE. — Un cas de mort par séro-anaphylaxie (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 14 juin 1921), (*Lyon Médical*, p. 958, 1921).
- PELLOTIER. — Contribution à l'étude du traitement du rhumatisme blennorragique par le sérum antigonococcique (*Thèse de Lyon*, 1920).
- PEMBERTON. — Au sujet du problème des arthrites (*Journ. of the Amer. med. Assoc.* t. xcv, N^o 1, 8 janv. 1931).
- PERKINS et WHIFT. — Rheumatoid arthritis treated with intravenous bacillus coli-vaccine (*Brit. Med. Journ.* 1923, I, p. 411).
- PERLS (W). — Beitrag. z. behandlung chronischer arthritiden mit « caseosan » (*Munch. med. Woch.* 1922, p. 1115).
- PETERSEN. — The non specific reaction (*Journ. of the amer. med. ass.* 29 janv. 1921, p. 312).
- PETERSON. — Protein shock therapy (*Arch. int. med.* 1917, XX, p. 716).
- PETOE. — Autolymphothérapie dans le rhumatisme (*Munch. mediz. wochen*, 1^{er} juil. 1927, 74, p. 1095).
- PICROT. — Essai de traitement des animaux domestiques par les injections de lait cru (*Thèse vétérinaire, Lyon*, 1926).
- PIERANGELI. — Sur le traitement des arthrites gonococciques par l'autosérothérapie (*Rinascenza med.*, N^o 3, 1^{er} fév. 1925).

- PIRERA (A). — La cura del reumatismo anticolare acuto col siero antistreptococcico (*Gaz. med. Napolet.*, 1922, v, p. 61).
- PIRQUET (V) et SHICK. — Die serumkrankheit (1905).
- PISSAVY et CHAUVET. — Le sérum antiméningococcique de Flexner dans le traitement des arthrites blennorragiques (*Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 15 oct. 1909, p. 435), (*Revue internationale de Méd. et de Chir.* 1911).
- PISSAVY et RENDU. — Arthrite gonococcique suppurée, consécutive à une prostatite latente datant de 8 ans avec emploi (inefficace) du sérum antiméningococcique (*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 20 janv. 1911, p. 241).
- PLATE (E.). — Eîgines über chronische gelenkerkrankungen und deren behandlung (*Munch. méd. Woch.* 21 juil. 1922, p. 1072).
- PLIQUE. — Etude du traitement des arthrites gonococciques par le sérum antiméningococcique (*Thèse de Paris*, 1935, N° 482).
- POHRT. — Yatrène-caséine dans les rhumatismes (*Deut. Ztschr. f. Chir.*, 1930, 224, p. 108).
- POINCLoux. — Vaccination régionale par la porte d'entrée. Traitement des arthrites gonococciques (*L'Hôpital*, mai 1933, p. 372).
- POLICARD. — Les mécanismes physiologiques fondamentaux de la substance osseuse (*Journ. méd. franç.*, oct 1927).
- POYNTON et SCHLESINGER. — Recent advances in rheumatism (*Londres*, 1931).
- PREAUT (R.). — L'exsudothérapie. Ses avantages dans le traitement des rhumatismes gonococciques (*Thèse de Paris*, 1926).
- PRESSE MÉDICALE. — Bactério et protéosothérapie (*Mouvement méd. de la P. M.*, 8 oct. 1917, p. 583.)
- PRON. — Protéinothérapie lactique et réaction thermique (*Soc. de Méd. de Paris*, 8 fév. 1935).
- PUECH et SICARD. — Arthrite blennorragique guérie par les injections locales d'électrargol après échec de la vaccinothérapie (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 21 nov. 1924, p. 32).
- QUARENGLI. — Autoemo e autosierotheapia nelle infezioni reumatiche (*Plusiero med.*, Milan, 1926, xv, p. 460).

- QUARTI. — Le iniezione endovenose di solfo nella cura del reumatismo articolare (*Gaz. d. Osp.* 1924, XLV, p. 147).
- QUERY. — *Revue de pathol. comparée* (nov., 1921, p. 353), (*Bull. Soc. de pathol. comparée*, oct 1921).
- RABINOVITCH. — Auto-urinothérapie dans l'arthrite gonococcique (*Vrach. gaz.*, 15 mai 1931, 35, p. 677).
- RACKEMANN. — Role of allergy in rheumatism (*New England. J. Med.*, 29 juin 1933, v. 208, p. 1347).
- RAMOND (F.). — A propos du traitement de l'arthrite blennorragique (*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, XXI, 10 nov. 1911, p. 307), (*Consultations franç.*, fasc. 43, Poinat Edit. Paris).
- RAMOND (L.). — Le traitement de la forme pseudo-phlegmoneuse du rhumatisme blennorragique par le sérum antiméningococcique et les vaccins antigonococciques (*Revue gén. de Clin. et de Thér.* 1920, t XXXIV), (*La médecine*, nov. 1921, 22, II, p. 154).
- RAMOND et CHIRAY. — Guérison du rhumatisme blennorragique par les injections de sérum antiméningococcique (*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 25 nov. 1910, p. 529), (*Rev. Internat. de Méd. et de Chir.* 1911, XXII, p. 3).
- RATHERY et CONTE. — Le tophus goutteux (*Presse Méd.*, 4 sept. 1935).
- RATHERY et LACAPÈRE. — Les médicaments susceptibles de modifier le terrain dans le rhumatisme chronique progressif généralisé (*Journ. méd. franç.* N° 8, août 1934, p. 278).
- RAVAULT et GUICHARD. — Contribution au traitement de certains rhumatismes aigus ou subaigus : les injections de lait et l'abcès de fixation (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 25 avril 1933).
- RAVAUT et BOULIN. — Le rhumatisme blennorragique (*La pratique méd. illustrée*. — Doïn Edit. 1930).
- RAVAUT et DUCOURTIOUX. — Traitement du rhumatisme et des septicémies blennorragiques par les injections intraveineuses de sérum antigonococcique (*Ann. de Dermat. et syph.* N° 9, 13 mai 1927; p. 266).
- RAVINA. — Le traitement de la blennorragie par les moyens physiques thermogènes (*Presse Méd.*, 14 nov. 1934, p. 1790).

- RAWLS, GRUSKIN et RESSA. — Intravenous vaccine therapy in chronic arthritis (autogenous streptococcic) (*Ann. Int. Med.* nov. 1933, 7, p. 566).
- RAWLS, GRUSKIN et RESSA. — Valeur du soufre colloïdal dans le traitement de l'arthrite chronique (*Amer. Journ. of the Med. Sc.*, sept. 1935, 190, p. 400).
- RAY. — The pathogenesis of rheumatism (*Practitioner*, oct. 1927, N° 4, p. 252).
- REENSTIERNA. — Sérothérapie des complications de la gonococcie (*Svenska Lakar. Handling*, 31 mars 1920), (*in Journ. of Am. Med. Assoc.*, 21 août 1920, p. 578).
- REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, PHAM FRIEDMANN et DE BINT. — Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hyper-sensibilité (*Annales de Méd.*, fév. 1936, p. 165).
- REIMANN et PUCHER. — The use of sulphur in the treatment of arthritis deformans (*Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1924, CLXVIII, p. 88), (*Med. Press.*, 1924, CXVIII, p. 230).
- REINHARDT. — La thérapeutique par le « Sanarthrit » chez les chevaux (*Arch. f. wissenschaft. u. prakt. tierh.*, 5 sept. 1926, 54, p. 349).
- REINHARDT. — Die behandlung der chronischen gelenkerkrankungen mit « Sanarthrit Heilner » (*Deut. Med. Woch.* 1919, XLV, p. 1351).
- REITER. — Der heutige stand der lehre von der vakzination (*Deut. Med. Woch.*, 24 mars 1921).
- REITTER. — Tuberculinothérapie du rhumatisme (*Wien. Med. Wochen.*, 11 oct. 1930, 80, p. 1347).
- REITTER. — Pathogénie du rhumatisme (*Wien. med. Wochen.*, LXXXII, n° 29, 16 juillet 1932, p. 935.)
- RENAUD (M.). — Le vaccin typhique dans le traitement des états anaphylactiques (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 déc. 1929, p. 1476).
- RIBADEAU-DUMAS et CHABRUÏ. — Essais de bactériothérapie dans les infections de l'enfant en bas-âge (*Soc. de Pédiat.*, 15 fév. 1927).
- RIBIERRE. — Sérothérapie antigonococcique dans les arthrites blennorragiques (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1921, p. 493).

- RICCI. — Sopra un caso di endocardite e due di reumatismo gonococcico trattati con le iniezioni endovenose di collargolo (*Polin clinico*, 1908, xv, p. 84).
- RICHARD. — Du traitement de certaines affections chroniques par la bactériothérapie (*Thèse de Paris*, 1919).
- RICHERT. — « Spiroprotasin » dans le rhumatisme (*Deutsch. med. Woch.*, 17 juin 1927, 53, p. 1044).
- RICHES. — Three cases of rheumatoid arthritis treated by non specific protein injections (*Middlesex hosp. journ.*, janv. 1927, 27, p. 3).
- RICHET. — Pyrétothérapie (*Progrès Méd.*, 11 nov. 1933).
- RICHET (Ch. Fils). — La Pyrétothérapie (généralités) (*Rapport au XXIII^e Congrès français de médecine, Québec 1934; Masson, édit.*).
- RICHET (Ch. Fils). — La Pyrétothérapie dans certaines maladies infectieuses (*Questions cliniques d'actualité, Masson, édit.*, 1936).
- RICHET (Ch. Fils) et FACQUET. — Pyrétothérapie des épидидymites gonococciques (*Progrès Méd.*, n° 10, 11 mars 1933).
- RICHET (Ch. Fils), FACQUET et DAVOUS (Mlle). — Pyrétothérapie des arthrites infectieuses aiguës et subaiguës (*Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris. Sc.* du 23 juin 1933, p. 935).
- RICHET Fils et MEYER-HEINE. — La pyrétothérapie (*La Médecine*, oct. 1935).
- RICOU. — Traitement des arthrites gonococciques par la vaccination régionale de Basset-Poincloux (*R. M. P.*, mars 1932, p. 2519), *Soc. Méd. Chir. de l'Indochine, section de Saïgon*, 16 janv. 1931).
- RIEBOLD. — Emploi du collargol dans les arthrites gonococciques (*Munch. mediz. Wochen*, 1906, n° 32).
- RIEBOLD. — Fièvre périodique avec manifestations rhumatismales chez une jeune fille (*Deutsche Archiv. f. Klin. med.*, 1908, t. XLIII, p. 15).
- RIZZATI et DEBEUS. — Sur la courbe leucocytaire en sulfopyrétothérapie (*Schizophrenia*, mars 1935, 4, p. 7).
- ROBIN. — Traitement du rhumatisme articulaire aigu et de ses complications cardiaques par les ferments métalliques (*In : Les ferments métalliques et leur emploi en thérapeutique; Paris*, 1907).

- ROBIN et MAILLARD. — La nutrition sulfurée en thérapeutique ; traitement du rhumatisme chronique par le soufre colloïdal (*Bull. Acad. de Méd.*, t. LXX, 3, Sc. du 25 nov. 1913, p. 447). (*Journ. des Praticiens*, 29 nov. 1913), (*Bull. Gén. de Thérap.*, 1913, CLXVI, p. 753), (*Revue gén. de Chir. et de Thérap.*, 1913, XXVII, p. 773), (*Rev. de Thérap. méd. chir.*, 1914, LXXXI, p. 42).
- ROCCO. — Traitement des rhumatismes chroniques par le cuti-vaccin de Paul (*Wien. Med. Woch.*, 9 avril 1932, 82, p. 483).
- ROCH et KATZENELBOGEN. — Le traitement des rhumatismes par les injections de caséine. Contribution à l'étude de la protéinothérapie (*Ann. de méd.*, t. XLI, n° 6, déc. 1922, p. 463).
- ROCHET et VIOLET. — Arthrite gonococcique tibio-tarsienne guérie par le vaccin intraveineux (*Soc. de Chir. de Lyon*, 13 juin 1935).
- RODIN et MAC BRIDE. — Milk injections : study of body temperature and leucocytes (*Amer. Journ. of med. Sc.*, octobre 1927, 174, p. 511).
- ROGER (H.). — A propos du choc hémoclasique à la suite d'injections intraveineuses de métaux colloïdaux (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 17 mai 1921).
- ROGER (H.). — Pyrétothérapie et affections du système nerveux (*Rapport au XXIII^e Congrès français de médecine*, Québec, 1934 ; Masson, édit.).
- ROGER (H.). — La pyrétothérapie (*Comité méd. des Bouches-du-Rhône*, déc. 1934, janv. 1935).
- ROHR. — Ueber arthigon (*Derm. Woch.*, 1914, t. LIX, n° 36).
- ROIBASI. — Considérations sur l'étiologie du rhumatisme polyarticulaire aigu (*Spitalul.*, t. 55, 4 avril 1935, p. 160).
- RONDONI. — Contribution expérimentale à la pathogénie de la goutte et des arthropathies (*Krankheitsforschung.*, IX, n° 3, juin 1931, p. 211).
- ROSENTHAL. — Bactériologie, sérothérapie et vaccination du rhumatisme articulaire aigu (*Arch. gén. de Méd.*, 1909, p. 571).
- ROSENTHAL. — La sérothérapie du rhumatisme articulaire aigu (*J. de Méd. de Paris*, 1909, XXI, p. 453).

- ROSICA. — La cura della poliartrite reumatica acuta col siero anti-streptococcico (*Gaz. d. Osp.*, 1920, XLI, p. 643).
- ROSINER (M.). — Les bases de la thérapeutique actuelle des rhumatismes chroniques (*Thèse de Paris*, 1932).
- ROSS (G. W.). — Vaccine therapy in chronic arthritis (*Canad. journ. med. and surg.*, janv. 1934, 75, p. 18).
- ROST. — Beitrage zur vakzineanwendung bei gonorrhoe (*Münch. Med. Wochen.*, 1914, n° 13).
- ROST. — Zur vakzineanwendung bei gonorrhoe (*Derm. Wochen.*, 1915, t. XXII).
- ROTHSCHILD (H. DE), HALPHEN et AUCLAIR. — Electropyrexie et rhumatisme (*III^e Cong. int. du rhumatisme, Paris*, 1932), (*in Presse Méd.* 14 déc. 1932, p. 1885).
- ROULET. — L'inflammation hyperergique et les réactions allergiques (*Ann. d'Anat. pathol. et d'anat. norm. méd. chir.*, avril 1931, VIII, n° 4, p. 359).
- ROULET. — Au sujet de l'histologie et de la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, n° 12, 25 oct. 1931).
- ROUX (J.-B.). — Contribution à l'étude du traitement du rhumatisme blennorragique. Les injections intramusculaires de lait associées à la vaccinothérapie (*Thèse de Paris*, 1925).
- RYCKEWAERT (P.). — Traitement du rhumatisme blennorragique par les injections intraveineuses de sérum antigonococcique (sérum de Nicolle) (*Thèse de Paris*, 1921).
- SAAD. — Les injections intraveineuses de vaccin antichancrelleux de Nicolle dans les complications de la blennorragie (*Ann. de la Fac. Franç. de Méd. et de Pharm. de Beyrouth*, juillet 1932, I, p. 254).
- SALAMANCA (DE). — Orientations étiopathogéniques du rhumatisme chronique, essai de classification (*Los progresos de la clínica*, sept. 1934, n° 9, p. 707).
- SALLE (R.). — Sérothérapie et vaccinothérapie de la blennorragie (*Thèse de Lyon*, 1913).

- SAPHIER. — Zur behandlung des tripperrheumatismus (*Münch. med. Woch.*, 1921, LXVIII, p. 668).
- SCHULMAN. — Parenteral protein treatment of arthritis, with special reference to milk injections ; its relation to anaphylaxie (*Med. Record.*, 10 juillet 1920, xcviii, p. 47).
- SHERMAN. — Immuno-therapy in the treatment of rheumatism (*Am. Med.*, 1915, n° 5, x, p. 424).
- SCHITTENHELM (A.). — Theorie und praxis der proteinkörperwirkung (*Mediz. Klinik.*, 1922, p. 950).
- SCHLESINGER (H.). — Diagnostische und therapeutische irrthümer bei der gonorrhöischen arthritis (*Therapie der gegenwart.*, 1921, p. 47), (*Therap. Monatshefte*, 1921, p. 282).
- SCHMIDT (R.). — *Med. Klinik.*, 1912, n° 37.
- SCHMIDT. — Ueber proteinkörpertherapie und ueber parenterale zufuhr von milch (*Med. Klin.*, 1916, 12, p. 171).
- SCHMIDT. — Mécanisme d'action de la protéinothérapie (*Klin. Med.*, 1932, 10, p. 769), (*Med. Klin.*, 4 mars 1932, 28, p. 317).
- SCHOEBER. — Rhumatisme articulaire chronique, conditions atmosphériques et anaphylaxie (*Ztschr. f. Wissensch. Baderk.*, oct. 1926, 1, p. 43).
- SCHONFELD. — Erfolgreiche behandlung des gelenkrheumatismus mit elektrargol (*Deut. Med. Woch.*, 1913, xxxix, p. 1461).
- SCHWARTZ (A.). — Arthrite gonococcique traitée par la méthode de Poincloux ; guérison (*Soc. Nat. de Chir.*, 18 nov. 1931).
- SCREINER et WENDELBERGER. — Les modifications du système réticulo-endothélial au cours de la malarithérapie (*Wien. Mediz. Wochen.*, 1934, n° 2, p. 35).
- SCULLY. — The reaction after intra-venous injections of foreign protein (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 7 juillet 1917, t. xix, p. 20).
- SEDILLOT. — Le rhumatisme et la goutte. Pathogénie et traitement (1934).
- SEIDEL. — Traitement du rhumatisme chronique par injections de soufre (*Gaz. Méd. de Strasbourg*, 1922, lxxx, p. 110).

- SENTURIA. — Results of treatment of chronic arthritis with colloidal sulphur. (*Journ. of Bone and Joint Surg.*, janv. 1934, 16, p. 119).
- SERVETTI-LARRAYA. — Poliartritis aguda curada par las inyecciones intravenosas de azufre coloidal electrico (*Rev. Med. de Uruguay*, 1916, XIX, p. 491).
- SÉZARY. — La vaccinothérapie, ses principes, sa technique, ses résultats (*Journ. Méd. Franç.*, mars 1919, p. 101).
- SÉZARY, COMBE et BENOIST. — Sporotrichose cutanée traitée par un auto-vaccin. Contribution à l'étude du mode d'action de la vaccinothérapie (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 mai 1927).
- SÈZE (DE). — La vaccination par la porte d'entrée (*Progrès méd.*, 17 nov. 1931).
- SHAHON. — Therapy of arthritis with special reference to non specific protein therapy (*New York State J. Med.*, 15 oct. 1930, 30, p. 1214).
- SHERWOOD. — New vaccine treatment of rheumatism (*Northwest med.*, mars 1934, 33, p. 78).
- SIMON. — Contribution à l'étude du traitement des arthrites blennorragiques. Les injections intraveineuses de sérum antigonococcique de Nicolle (*Thèse de Paris*, 1927).
- SIMPSON. — Traitement de la syphilis et de la blennorragie par la pyrétothérapie (*Wien. Klin. Wochen.*, n° 26, 26 juin 1936, p. 807).
- SINGER. — Pathogenesis of rheumatic fever (*Acta rheumatol.*, fév., mai 1934, 6, p. 32).
- SIRCIR. — Effet of milk injections in gonorrheal arthritis (*Indian M. Gaz.*, juin 1931, 66, p. 328).
- SKUTETZKY. — Cuti-vaccin Paul dans le traitement des maladies chroniques des articulations, des muscles et des nerfs (*Med. Klin.*, 27 janv. 1928, 24, p. 132).
- SMITH. — The value of anaphylaxis in the treatment of gonorrheal complications. Allergy, a therapeutic agent ? (*J. Amer. Med. Assoc.*, 3 juin 1916, LXVI, p. 1758).
- SMITH. — Gonorrheal arthritis treated by autosynovial exsudate (*Med. Times*, 1925, LIII, p. 139).

- SNYDER R. — A clinical report of non specific protein therapy in the treatment of arthritis (*Arch. Int. Med.*, 15 août 1918, XXII, p. 224).
- SNYDER et RAMIREZ. — The intravenous use of foreign protein in the treatment of chronic cases of arthritis ; with special reference to the use of secondary proteose (*Arch. Int. Med.*, 1921, XXVIII, p. 50).
- SORTER. — L'autohémothérapie du rhumatisme articulaire aigu (*Medizin. Klinik.*, t. XXII, 19, 7 mai 1926).
- SOUZA (DE). — Oto-mastoidite gonococcemica e artrite secca temporo-maxillar, metas colloidas electricos (*Brazil Med.*, 1917, XXXI, p. 160).
- SOWIAKOWSKI. — « Dmelcos » dans le traitement de la blennorragie (*Polska Gaz. Lekarska*, 29 mars 1936, p. 239).
- SPILLER. — La valeur de la réaction thermique dans la thérapeutique de choc (*Med. Klin.*, 27 sept. 1929, 25, p. 1501).
- SPIRO. — La thérapeutique de choc non spécifique des affections chroniques articulaires (*Deutsch. med. Woch.*, t. LIII, 22, 27 mai 1927).
- STANZIALE. — Ricerche batteriologiche e sperimentali su di un caso di artrite gonorroica e sullo stato attuale della patogenesi di questa affezione (*Gaz. Ospedali*, 1893, XIV, p. 179).
- STEINITZ (E.). — Die behandlung des gonorrhoeischen gelenkrheumatismus mit intravenösen arthigoninjektionen (*Therap. d. Gegenw.*, 1913, LIV, p. 353).
- STERIAN. — Traitement des complications blennorragiques par le, sérum de Stérian (*Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 26 janv. 1923, p. 121).
- STRAUSS. — Phénomènes d'allergie dans le rhumatisme (*Deut. Med. Woch.*, 29 avril 1927, 53, p. 737).
- STROMINGER. — XIV^e session de l'Ass. franç. d'Urologie (Paris, oct. 1909).
- STROMINGER. — Arthritis gonococcica vindecata cum sero antimenin-gococcica (*Spitalul*, 1911, n° 1).
- STROMINGER. — Note sur le traitement des complications générales

- et locales de la blennorrhagie par les injections de sérum anti-méningococcique (*XV^e Session de l'Ass. franç. d'Urol., Paris, Pr.-verbal, 1912, p. 307*).
- SUMAY. — Proteinotherapia de la blennorrhagia y sus complicaciones (*Rev. Sud. Amer. de endocrinol., Buenos-Ayres, 1923, VI, p. 501*).
- SUNDELL. — Pyretic treatment of rheumatic affections (*Clin. Journ., 1925, p. 527*), (*Practitioner, 1925, CXIV, p. 208*).
- SUNDELL. — Pyretic treatment of rheumatism (*Arch. med. Hydrol., mai 1927, p. 254*), (*Brit. Journal actinotherapy, fév. 1929, p. 216*; avril 1930, p. 6).
- SWIFT. — Pathogenesis of rheumatic fever (*Jour. exper. med., 39, 497, avril 1924*).
- SWIFT, HITCHCOCK, DERICK et MAC EWEN. — Intraveinuous vaccination with streptococci in rheumatic fever (*Amer. journ. med. Sc., janv. 1931, 181, p. 1*).
- TALALAEV. — Le rhumatisme aigu, maladie allergique (*Klinichesk. Medits., n^o 19 et 20, 1933, II, p. 992*).
- TANKRÉ et KRASEK. — Zur behandlung chronischer geuleukerkrankungen mit « Sanarthrit Heilnert » (*Mediz. Klin., 1920, p. 330*), (*Therap. Monatshefte, 1921, p. 20*).
- TANSARD. — De l'emploi de la vaccinothérapie associée aux injections intramusculaires de lait dans le traitement de la blennorrhagie (*Presse Méd., 13 janv. 1923, p. 37*; 12 avril 1924, p. 324).
- TARASSOF. — Injections parentérales de soufre dans le rhumatisme (*Wrach. gaz., 30 nov. 1930, 34, p. 1679*).
- TARGHETTA. — Un cas de rhumatisme blennorrhagique traité par l'électrargol (*Méd. Orient, 1909, XIII, p. 389*), (*Ann. de la Policli. de Par., 1909, XIX, p. 190*).
- TASSERIE. — Choc anaphylactique après piqûres de guêpe (*Soc. de Méd. et d'Hygiène du Maroc, 2 avril 1924*).
- TAUBER. — « Protasin » (préparation protéique) dans le rhumatisme chronique des jointures (*Wien. Med. Woch., 9 mars 1929, 79, p. 352*).
- TEAGUE et WILLIAMS. — Experiments with a possible bearing upon

the so-called non specific intraveinuous vaccine-therapy (*Jour. of Immunol.*, t. II, juin 1917, p. 375).

TEISSIER et MAYET. — Classification des rhumatismes chroniques (*Bull. Médical*, avril 1922, p. 335).

TEISSIER, REILLY et RIVALIER. — Le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique (*Annales de Méd.*, fév. 1929, p. 97 ; mars 1929, p. 191 et 222).

TEISSIER et ROQUE. — Rhumatismes chroniques (*in Traité de méd. de Gilbert et Thoinot*, F. VIII).

TERRISSE. — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie du rhumatisme blennorragique par le vaccin de Nicolle (*Thèse de Lyon*, 1920).

TEULON-VALIO. — Traitement du rhumatisme chronique par les injections intra-tissulaires de l'eau minérale d'Uriage à son émergence (*Mémoire à l'Acad. de Méd.*, 8 avril 1930), (*Presse Méd.*, 25 juin 1932).

THAUSEN. — Effets favorables de l'injection intraveineuse d'humeur aqueuse dans le rhumatisme (*Ugeskrift. f. Laeger.*, 28 juillet 1927, 89, p. 677).

THERAP. GAZ. — (Détrôit) The use of foreign protein in the treatment of chronic arthritis (1917, XLI, p. 327).

THOMAS. — Arthritis and foreign protein. Chronic rheumatism relieved by intravenous injections (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, LXIX, 8 sept. 1917, p. 770).

THOMSON et GORDON. — Les maladies rhumatismales chroniques. Diagnostic et traitement (traduction de Françon ; *Alcan*, 1928).

THURSFIELD. — Chronic polyarthritis treated by intravenous protein therapy (*Archives of Disease in childhood*, juin 1927, 2, p. 175).

TINEL et SANTENOISE. — Vago-sympathique et choc anaphylactique (*Journ. med. franç.*, mars 1922).

TISSIER. — Pyrétothérapie (*Concours méd.*, 27 août 1933, p. 2485).

TIXIER et TROISIER. — Arthropathies autotoxiques dans un cas d'hémoglobininurie paroxystique (*Gaz. des Hôp.*, 1909, p. 1795).

TOMMASI. — Vaccinothérapie antigonococcique par voie intraveineuse (*Giornale Italiano delle malattie vener. et di pelle*, 1924, p. 791).

- TREIBMANN. — « Detoxin » (préparation protéique) dans le traitement du rhumatisme articulaire chronique (*Med. Klin.*, 30 nov. 1928, 24, p. 1873).
- TROSSARELLO. — Le iniezioni di latte nella cura della blenorragia e delle adeniti veneree (*Riforma med.*, 1920, XXXVI, p. 350).
- TURNBULL. — The relation of anaphylactic disturbances to arthritis (*The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, t. 82, 31 mai 1924, n° 22, p. 1757).
- TURPIN. — Traitement général des maladies infectieuses (in « *Thérapeutique méd.* », par Loeper; t. IX, p. 73, 123 et 149 ; Masson, édit., 1935).
- TZANCK. — Immunité ; intolérance ; biophylaxie (Masson, édit., 1932).
- TZANCK et KLOTZ. — Maladie de Bouillaud et pseudo-rhumatisme infectieux ou rhumatisme pseudo-infectieux (*Revue du rhumatisme*, avril 1935).
- TZANCK, LAYANI, SIDI et KLOTZ. — Les rhumatismes de la chimiothérapie (*Presse Méd.*, 27 juin 1936, p. 1052).
- TZANCK et SIDI. — Les intolérances articulaires (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3 nov. 1933).
- TZANCK, SIDI et KLOTZ. — Les intolérances articulaires (*La Semaine des Hôpitaux*, 15 fév. 1934).
- UIBERALL. — Protéinothérapie avec le cuti-vaccin de Paul dans le rhumatisme (*Wien. med. Woch.*, 13 août 1932, 82, p. 1070).
- ULLMANN. — Traitement du rhumatisme gonococcique par le lait (*Discussion à la K. K. Ges. der Aerzte Wien.*, 1^{er} déc. 1916).
- UTEAU. — Sur le traitement des complications générales et locales de la blennorrhagie par les injections de sérum antiméningococcique (*Assoc. Franç. d'Urologie*, 1911).
- VALLÉE et BAZY. — Sur la bactériothérapie (*C. R. Acad. des Sc.*, 1920, t. 170, p. 1419).
- VAN BREEMEN. — Orientation clinico-physiologique du diagnostic et de la thérapeutique dans les maladies rhumatismales chroniques (*Presse Méd.*, 27 avril 1929, p. 551).
- VAN GEERSTRUYDEN. — Traitement de l'arthrite aiguë blennorra-

gique par les injections intraveineuses d'arthigon (*Progrès Méd. Belge*, 1914, XVI, p. 68).

VASATURO. — L'autosieroterapia col vescicante nel reumatismo articolare (*Folio. med.*, 1922, VIII, p. 513).

VAUBEL. — Hypersensibilité aux protéines du tissu connectif ; étude expérimentale (*Beitz. z. path. anat. u. z. allg. path.*, 1932, 89, p. 374).

• VAUGHAN. — Bacterial allergy and chronic arthritis (*Virginia M. Monthly*, avril 1932, 59, p. 7).

VEYSSET (R.). — Contribution à l'étude de la vaccino-colloïdothérapie (*Thèse de Paris*, 1932).

VEZER. — Autohémothérapie dans le rhumatisme articulaire aigu (*Munch. med. Woch.*, 25 déc. 1931, 78, p. 2.202).

VILLARET et JUSTIN-BEZANÇON. — Remarques sur le mode d'action des substances chimiques pyrétogènes (*Communication au I^{er} Congrès franç. de thérapeutique*, Paris, oct. 1933).

VIOLA. — Le zolfo colloïdale per via endovenosa nel reumatismo articolare acuto (*Policlinico*, 1921, XXVIII, p. 1235).

VIOLA. — La sieroterapia antistreptococcica del reumatismo articolare acuto (*Terapia*, Milan, 1922, XII, n° 45, p. 1).

VIOLLE. — Arthropathies protéiniques (*La Médecine*, juillet 1929, p. 514), (*Ann. Méd. de Vittel*, 1931, n° 2).

VOLPINO. — La batterioterapia del reumatismo (*Gazz. med. Sicil.*, 1922, XXV, p. 193).

WALINSKI. — Thermo-thérapie de l'arthrite déformante (*Med. Klin.*, 30 mars 1928, 24, p. 488).

WALINSKI. — Pyrétothérapie (*Deut. med. woch.*, 17 mars 1933, LIX, p. 397).

WAINWRIGHT. — The treatment of chronic rheumatoid arthritis with streptococcus vaccine, on the basis of skin sensitivity (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 3 nov. 1934, n° 18, p. 1357).

WASSERBRENNER. — Traitement des affections rhumatismales par l'apicosan (*Wiener Klin. Woch.*, t. XLI, 35, 30 août 1928).

- WEHSARG. — « Spiroprotasin » and balneotherapy in chronic rheumatic polyarthritis (*Munch. med. Woch.*, 3 juillet 1931, 78, p. 1134).
- WEICHARDT. — Ueber die « Aktivierung » durch unspezifische therapie (*Munch. Med. Woch.*, N° 12, 25 mars 1921, p. 365).
- WEICHARDT. — Thérapeutique par les albumines étrangères (*Deutsche Med. Wochen.*, t. LVII, n° 15, 10 avril 1931, p. 635).
- WEIL (M. P.). — Le rhumatisme de la ménopause (*Semaine des Hôp. de Paris*, 28 fév. et 15 mars 1928).
- WEIL (M. P.). — Ce qu'on appelle le rhumatisme (*La Médecine*, déc. 1930).
- WEIL (M. P.). — De la terminologie des manifestations articulaires (*Acta rheumatologica*, n° 9, mai 1931, p. 23). (*Presse Méd.*, 17 juin 1931, p. 894).
- WEIL et DELARUE. — Nodosités rhumatismales et tophi. Similitude des aspects histologiques dans le rhumatisme et la goutte (*Presse Méd.*, 28 déc. 1932, p. 1969).
- WEIL (M. P.) et DETRÉ (G.). — Goutte et rhumatisme (*Presse Méd.*, 25 mars 1933).
- WEIL (M. P.) et POLAK. — Le rhumatisme goutteux (*Rapport au Congrès de la goutte, Vittel*, sept. 1935, p. 47).
- WEIL et TORREY. — Études immunologiques dans la pneumonie (*Journ. of. exp. med.*, 1916, t. XXIII, p. 1).
- WEILL-HALLÉ et TURPIN. — Arthrite blennorragique séro-purulente guérie par sérothérapie intra-articulaire ; anaphylaxie sérique et injection intraveineuse de chlorure de calcium (*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 8 déc. 1922, p. 1649).
- WEISS (A.). — Ueber intravenose vakzine behandlung gonorrhöisher komplikationen (*Wien. Klin. Woch.*, 1916, XXIX, p. 619).
- WEISSENBACH et FRANÇON. — Causes et traitement des rhumatismes chroniques (*Les actualités de Médecine Pratique*, 1928).
- WEISSENBACH et FRANÇON. — Infection focale et rhumatismes chroniques (*Concours médical*, 29 mars 1931, p. 1024).
- WEISSENBACH et FRANÇON. — Les rhumatismes chroniques du point de vue du clinicien (*Concours médical*, 22 mars 1936).

- WEISSENBACH et FRANÇON. — Les orientations actuelles de la thérapeutique en rhumatologie (*Bull. Méd.*, 25 avril 1936, p. 273).
- WEISSENBACH, FRANÇON et PERLES. — Thérapeutique de la maladie rhumatismale (*Journ. méd. franç.*, août 1933).
- WEISSENBACH et PERLES. — Essai de traitement du rhumatisme chronique par l'allergine de Jousset (*Bull. méd.*, 4 nov. 1933).
- WERTHER et KOESTER. — 500 mit impfmalaria behandelte gonorrhoe Fälle (*Dermat. Wochen.*, xciii, 5 déc. 1931, p. 1893).
- WETHERBY. — Role of intravenous streptococcic vaccine in chronic arthritis (*Minnesota med.*, déc. 1932, 15, p. 806).
- WETHERBY et CLAWSON. — Intravenous streptococcic vaccine therapy in chronic arthritis (*Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 4 juin 1932, 98, p. 1974), (*Arch. of Intern. med.*, xlix, fév. 1932, p. 303).
- WHEELDON et MAIN. — Colloidal sulphur in arthritis (*Journ. Bone and Joint Surg.*, janv. 1933, 15, p. 94).
- WICK. — Behandlung des gelenkrheumatismus mit einspritzung von kollargol ins blut (*Munch. Med. Wochen.*, 1916, 63, p. 350).
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — A propos de l'utilisation thérapeutique des chocs anaphylactiques (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 14 juin 1914, p. 1087).
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasique (*Presse Med.*, 5 mars 1921, p. 181).
- WIDAL, ABRAMI et PASTEUR VALLERY-RADOT. — L'antianaphylaxie (*XV^e Congrès français de médecine, Strasbourg*, oct. 1921).
- WILBERFORCE. — Enteric fever causing remission of rheumatoid arthritis (*Lancet*, 17 déc. 1932, p. 1329).
- WILSON et SWIFT. — Intravenous vaccination with hemolytic streptococci ; its influence on the incidence of recurrence of rheumatic fever in children (*Amer. Journ. dis. Chil.*, juillet 1931, 42, p. 42).
- WINKLER. — Traitement du rhumatisme chronique (*Munch. Med. Wochen.*, lxxx, 21 avril 1933, n° 16, p. 615).
- WOHLENBERG (W.). — Erfahrungen über die behandlung innerer erkrankungen mit turbathermpackungen (Warmeerzeugungs-)

- durch thermophile bakterien) (*Munch. Med. Woch.*, 28 juillet 1933, p. 1173).
- WOLDENBERG. — Colloidol sulfur in rheumatism, with report of 100 cases (*Medical record*, 21 fév. 1934, 139, p. 161).
- WOLF. — Physical therapy against protein shock treatment in acute arthritis (*Amer med.*, sept. 1933, 39, p. 400).
- WOLF. — Is arthritis an allergic disease ? (*Medical record.*, 16 mai 1934, t. 139, p. 527).
- WRIGHT. — Vaccinothérapie (*British Med. Journ.*, 1900, I, p. 122, et II, p. 112 ; 1901, I, p. 336, 642, 649, 1072, et II, p. 1226).
- WRIGHT. — Principes et emploi de la vaccinothérapie (*Communication à la Soc. Royale de Londres*, 1903).
- WYCKOFF. — Pyretic treatment of chronic arthritis (*Northwest med.*, fév. 1927, 26, p. 90).
- YUREV. — Autohémothérapie dans les polyarthrites rhumatismales aiguës (*Sovet. Vrach. Gaz.*, 15 juillet 1932, p. 821).
- ZIMMER. — Die ambulante casein (« caseosan ») behandlung chronischer arthritiden (*Therap. d. Gegenw.*, 1920, XXII, p. 276).
- ZIMMER et SCHULZ. — Modification de l'état de la nutrition des malades atteints d'arthropathies et de myopathies chroniques sous l'influence de la médication irritative (*Munch. Med. Woch.*, 16 fév. 1923).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	
--------------------	--

PREMIÈRE PARTIE

LE CHOC — SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE.

I. Rappel historique	13
II. Etude clinique	15
A) Les chocs provoqués	17
B) Les chocs en pathologie	20
III. Pathogénie	24
IV. Thérapeutique de choc	25

DEUXIÈME PARTIE

LES MÉDICATIONS DE CHOC DANS LES SYNDROMES ARTICULAIRES.

CHAPITRE PREMIER : Colloïdothérapie	29
I. — Soufre colloïdal	29
Historique	29
Technique	30
Réactions	31
Résultats	31
Mode d'action	33

II. — <i>Argent colloïdal</i>	35
Historique	35
Technique et résultats	36
Réactions	37
Mode d'action	38
Incidents et accidents. Contre-indications	39
III. — <i>Or colloïdal</i>	40
Technique	41
Réactions. Accidents	41
Résultats	42
IV. — <i>Autres substances</i>	44
<i>Conclusions</i>	44
CHAPITRE II : Protéinothérapie	49
I. — <i>Protéinothérapie proprement dite</i>	50
Historique	50
Technique	52
A) Lait et dérivés	52
B) Protéines diverses	53
Réactions	54
1. — Injections sous-cutanées, intramusculaires...	54
2. — Injections intraveineuses	56
Résultats	57
Arthrites infectieuses aiguës et subaiguës	57
Syndromes articulaires chroniques	58
Rhumatisme articulaire aigu	59
Accidents. Contre-indications	60
Mode d'action	60
Médications de mécanisme discuté (abcès de fixation, apicothérapie)	61
II. — <i>Autoprotéinothérapie</i>	63
Historique	63

Techniques et résultats	65
A) Autohémothérapie	65
B) Autosérothérapie	66
C) Autoplasmothérapie	67
1) Liquide articulaire	67
2) Liquide de phlyctène	69
III. — Sérothérapie (<i>hétéroprotéinothérapie spécifique ou banale</i>)	69
A) Sérothérapie non spécifique	70
1) Sérum antiméningococcique	70
2) Sérum antistreptococcique	76
3) Sérums polymicrobiens (sérum de Stérian)	77
B) Sérothérapie dite spécifique (sérum antigonococ-	
cique)	78
Sérothérapie sous-cutanée et intramusculaire	78
Sérothérapie intra-articulaire	79
Sérothérapie intraveineuse	81
Conclusions	84
CHAPITRE III : Bactériothérapie	87
I. — Bactériothérapie dite spécifique (<i>ou homologue</i>)	89
Les vaccins	90
Techniques et résultats	90
1) Injection sous-cutanée ou intramusculaire	90
2) Injection intraveineuse	92
3) Injection intra-articulaire	94
4) Injection par la porte d'entrée	95
Mode d'action	96
II. — Bactériothérapie non spécifique (<i>ou hétérologue</i>)	101
Historique	102
a) Arthrites infectieuses aiguës et subaiguës ...	102
b) Syndromes articulaires chroniques	103
c) Rhumatisme articulaire aigu	105
1) Vaccins typhoïdiques	105
2) Vaccins colibacillaires	110

3) Vaccins à microbes pyogènes banaux	III
A. — Vaccins streptococciques (<i>obs.</i> I)	III
B. — Vaccins staphylococciques	II5
C. — Vaccins polymicrobiens	II6
D. — Vaccins dits spécifiques	II8
4) Antigènes tuberculeux	II9
A. — Tuberculine	II9
B. — Autres antigènes	I20
C. — Cuti-vaccins mixtes	I20
Inoculation de parasites	I23
A. — Malariathérapie	I23
B. — Récurentothérapie	I24
<i>Conclusions</i>	I25

TROISIÈME PARTIE

LE VACCIN ANTICHANCRELEUX DANS LES SYNDROMES ARTICULAIRES (DMELCOTHÉRAPIE)

CHAPITRE PREMIER : Généralités — Historique	I27
CHAPITRE II : Observations	I3I
I. — <i>Observations personnelles.</i>	
1) Arthrites aiguës	I3I
2) Arthrites subaiguës	I37
3) Syndromes articulaires chroniques	I49
A. — Arthrites	I49
a) Mono et polyarthrites infectieuses, simples ou plastiques	I49
b) Polyarthrites déformantes progressives...	I59
c) Polyarthrites goutteuses	I72
B. — Arthroses	I77
4) Rhumatismes articulaires aigus	I82

II. — <i>Observations publiées (résumées)</i>	188
1) Arthrites aiguës	188
2) Arthrites subaiguës	192
3) Polyarthrite chronique	195
III. — <i>Tableau synoptique des observations</i>	197
 CHAPITRE III : Technique	203
Le vaccin antichancrelleux	203
Mise en œuvre du traitement	203
Posologie	205
 CHAPITRE IV : Réactions	209
A. — <i>Réactions cliniques</i>	209
Evolution générale des symptômes	209
Fièvre	210
Tension artérielle	212
<i>Tableau des mesures tensionnelles</i>	214
B. — <i>Réactions humorales</i>	217
I. — Leucocytes	218
1) Variations quantitatives	218
<i>Tableau des numérations leucocytaires</i>	220
2) Variations qualitatives	224
II. — Plaquettes sanguines	226
<i>Tableau des numérations de plaquettes</i>	227
<i>Conclusions</i>	228
 CHAPITRE V : Incidents et Accidents. Contre-indications	233
 CHAPITRE VI : Résultats et indications	239
1) Arthrites aiguës et subaiguës	242

2) Syndromes articulaires chroniques	245
Résultats	245
Réaction de sédimentation	249
Indications thérapeutiques	252
3) Rhumatisme articulaire aigu	254

QUATRIÈME PARTIE

MODE D'ACTION DE LA DMELCOTHÉRAPIE. LE CHOC PYRÉTOGÈNE DANS LES SYNDROMES ARTICULAIRES.

CHAPITRE PREMIER : Modifications déterminées dans l'orga- nisme par la pyrétothérapie bactérienne	259
I. — Les vaccins, et en particulier le dmelcos, provo- quent-ils un choc ?	259
II. — Le retentissement du choc pyrétogène sur l'organisme.	264
III. — Le rôle de la fièvre : choc et pyrétothérapie	266
CHAPITRE II : Rôle de la sensibilisation dans la pathogénie des syndromes articulaires	273
I. — <i>Arguments en faveur d'une sensibilisation dans les syndromes articulaires</i>	274
1) Arguments cliniques	274
A. — Les arthropathies protéiniques	274
Syndromes articulaires aigus	275
Syndromes articulaires chroniques	277
B. — Accidents articulaires de la chimiothérapie.	280
C. — Association et parenté avec des syndromes allergiques	281

2) Arguments biologiques	284
3) Arguments anatomo-pathologiques	285
4) Arguments expérimentaux	286
II. — <i>Mécanisme d'action de l'hypersensibilité : rôle du système nerveux végétatif</i>	287
1) Le S. N. végétatif dans le choc et l'hypersensibilité.	287
2) Le S. N. végétatif dans les syndromes articulaires.	288
III. — <i>Conceptions actuelles du rôle de l'hypersensibilité et du choc dans les syndromes articulaires</i>	292
Le rhumatisme articulaire aigu	293
Les syndromes articulaires	294
IV. — <i>La théorie de la sensibilisation et le traitement de choc des syndromes articulaires</i>	298

CINQUIÈME PARTIE

MODALITÉS ET INDICATIONS GÉNÉRALES DU CHOC DANS LES SYNDROMES ARTICULAIRES.

I. — <i>Etude synthétique des médications de choc utilisées dans les syndromes articulaires</i>	301
A) Les médications provoquant un choc intense	302
B) Les médications provoquant un choc atténué	305
II. — <i>Classification générale des syndromes articulaires</i>	306
III. — <i>Les indications du choc. — Sa place parmi les médications articulaires</i>	311
Rhumatisme articulaire aigu	311

Arthrites aiguës et subaiguës	312
Syndromes articulaires chroniques	314
 Conclusions générales	 319
 Bibliographie	 325
 Table des matières	 381

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*La thérapeutique de choc dans les
maladies des articulations. A pro-
pos de vingt-huit cas traités par
le vaccin antichancrelleux.*

par M. Henri SERRE.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 1^{er} novembre 1936.

Le Professeur,
RIMBAUD.

Vu :

Montpellier, le 3 novembre 1936.

Le Doyen :

J. EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 6 novembre 1936.

Le Recteur,
TAILLIART.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

